

Aus der Abteilung für Hämatologie und internistische Onkologie

Leitung: Prof. Dr. med. R. Andreesen

der Medizinischen Fakultät

der Universität Regensburg

Akute Graft-versus-Host-Disease (GvHD) nach allogener Stammzelltransplantation

Neue Risikofaktoren und prädiktive Parameter für das Auftreten einer behandlungsbedürftigen GvHD und der transplantationsassoziierten Mortalität

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Medizinischen Fakultät

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Christoph Kerscher

2009

Aus der Abteilung für Hämatologie und internistische Onkologie

Leitung: Prof. Dr. med. R. Andreesen

der Medizinischen Fakultät

der Universität Regensburg

**Akute Graft-versus-Host-Disease (GvHD)
nach allogener Stammzelltransplantation**

**Neue Risikofaktoren und prädiktive Parameter
für das Auftreten einer behandlungsbedürftigen GvHD
und der transplantationsassoziierten Mortalität**

Inaugural-Dissertation

zur Erlangung des Doktorgrades

der Medizin

der

Medizinischen Fakultät

der Universität Regensburg

vorgelegt von

Christoph Kerscher

2009

Dekan: Prof. Dr. med. Bernhard Weber

1. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Ernst Holler

2. Berichterstatter: Prof. Dr. med. Jonny Hobbhahn

Tag der mündlichen Prüfung: 23.09.2009

FÜR FRANZI UND MEINE FAMILIE

INHALTSVERZEICHNIS

1 EINLEITUNG.....	1
1.1 Stammzelltransplantation	1
1.2 Spenderauswahl	4
1.3 Komplikationen der Stammzelltransplantation.....	7
1.4 Graft-versus-Host (GvH) – Reaktion.....	9
1.5 Risikofaktoren und prädiktive Parameter der GvHD	14
1.6 Zielsetzung der Arbeit und Methodisches Vorgehen	17
2 PATIENTEN UND METHODIK.....	18
2.1 Patientenkollektiv	18
2.2 Klinische und laborchemische Daten.....	20
2.3 Statistische Untersuchungsmethoden	23
3 ERGEBNISSE	24
3.1. Quantitative Ergebnisse des Patientenkollektivs	24
3.1.1 Gesamtüberleben	24
3.1.2 Rezidivrate.....	24
3.1.3 Todesursache.....	24
3.1.4 Inzidenz der akuten GvHD.....	24
3.2. Univariate Analyse der Risikofaktoren für die Entwicklung der GvHD	27
3.2.1 CRP	27
3.2.2 Fibrinogen.....	29
3.2.3 CRP und Fibrinogen nach Cortisongabe	30
3.2.4 Bilirubin, hepatische, intestinale, kutane und Gesamt-GvHD	35
3.2.5 Harnstoff, Pseudocholinesterase, Mucositis.....	37
3.2.6 Cortisondosis.....	37
3.2.7 Fieber	38
3.2.8 NOD2-Typus.....	39
3.2.9 Infektionen	40
3.3 Multivariate Analyse der Risikofaktoren für das Gesamtüberleben	43

4 DISKUSSION	48
4.1 „Klassische“ Risikofaktoren.....	48
4.2 Pseudocholinesterase, Bilirubin.....	49
4.3 Infektionen, CRP, Fibrinogen, NOD2.....	50
4.3 Fieber.....	54
4.5 High Risk Score	55
4.6 Schlussfolgerung	56
5 ZUSAMMENFASSUNG.....	57
6 LITERATURVERZEICHNIS	59
7 ANHANG	76
7.1 Tabellenverzeichnis	76
7.2 Abbildungsverzeichnis	77
7.3 Abkürzungsverzeichnis	78
7.4 Danksagung.....	80
7.5 Erklärung	81
7.6 Curriculum Vitae	82

1 Einleitung

1.1 Stammzelltransplantation

Die Transplantation pluripotenter, hämatopoetischer Stammzellen stellt heute ein etabliertes Therapieverfahren für Patienten mit Leukämien, malignen Lymphomen und bestimmten soliden Tumoren, aber auch mit aplastischen Anämien und angeborenen Immundefekten dar (Link et al. 1997). Grundlage ist der Ersatz des fehlerhaften bzw. maligne entarteten, blutbildenden Systems durch Spenderstammzellen, welche die erfolgreiche Wiederbesiedlung des Knochenmarks mit den drei myeloischen Zelllinien (Erythrozyten, Granulozyten/Makrophagen, Thrombozyten), sowie den Aufbau eines funktionierenden Immunsystems gewährleisten (Thomas et al. 1975).

Die Grundlagen im Bereich der Transplantation hämatopoetischer Stammzellen wurden im Rahmen tierexperimenteller Untersuchungen in der zweiten Hälfte des vorigen Jahrhunderts gelegt. Arbeitsgruppen um Jakobsen und Lorenz konnten zeigen, dass die parenterale Transfusion von Milz- oder Knochenmarkszellen syngener Mäuse einen vergleichbaren Schutz vor einer Strahlentoxizität bietet wie die Abschirmung des hämatopoetischen Gewebes (Lorenz et al. 1951, Jakobsen et al. 1949). Allerdings wurde in den Tierversuchen der 50er Jahre ebenso beobachtet, dass Mäuse, die genetisch differentes Knochenmark erhalten hatten, nach kurzfristiger Besserung an einem sekundären Krankheitssyndrom verstarben, welches in der Folgezeit als akute GvHD charakterisiert wurde (Santos 1996). Erst mit der Entdeckung und Erforschung des Haupthistokompatibilitätskomplexes (Major histocompatibility complex; MHC) Mitte der 60er Jahre begann der Durchbruch der heutigen Stammzelltransplantation (SZT). Die erste erfolgreiche allogene Knochenmarkstransplantation eines HLA-identischen Geschwisterspenders unter Berücksichtigung der neu erworbenen Kenntnisse wurde 1968 bei einem fünf Monate alten Jungen mit schwerer, kombinierter Immundefizienz durchgeführt (Good et al. 1968). Die weltweite Zahl der allogenen Knochenmarkstransplantationen stieg im weiteren Verlauf rasant an. Dank dem Aufbau internationaler Knochenmarksspenderdateien ist es mittlerweile möglich, für einen Großteil der Patienten ohne geeigneten Familienspender einen HLA-kompatiblen Spender zu finden. Diese Patienten haben im Vergleich zu Patienten mit HLA-identischen Geschwisterspendern jedoch ein erhöhtes Risiko für die Entwicklung einer akuten bzw. chronischen GvHD, einer Transplantatabstoßung sowie von Infektionen (Schaefer and Beelen 1991, Gajewski and Champlin 1996).

Für die SZT können sowohl autologe bzw. syngene als auch allogene Zellen verwendet werden:

Bei einer autologen SZT werden dem Patienten eigene, möglichst in kompletter Remission gewonnene Stammzellen entnommen und zu einem späteren Zeitpunkt retransfundiert. Therapeutisches Prinzip dabei ist die Verabreichung einer stammzell-toxischen Radiochemotherapie, die ohne Transfusion von gesunden hämatopoetischen Stammzellen unmöglich wäre (Schleuning et al. 2003). Da es sich hierbei aber um patienteneigenes und somit genetisch identisches Material handelt, treten in der Regel keine immunologischen Komplikationen auf. Die Rekonstitution der Hämatopoese erfolgt schneller und die transplantationsassoziierte Mortalität (Transplant related mortality, TRM) ist dementsprechend niedriger als bei einer allogenen Transplantation. Bei malignen Tumorerkrankungen besteht jedoch die Gefahr der Kontamination des autologen Transplantates mit Tumorzellen. Zudem fehlt der immunologische, Tumor verhindernde Graft-versus-Leukämie-(GvL)-Effekt (siehe 1.4 GvH-Reaktion) und erklärt somit das insgesamt erhöhte Rezidivrisiko (Begemann et al. 1999).

Die syngene SZT, bestehend aus Zellen eines eineiigen Zwillings, entspricht genetisch der autologen SZT. Hierbei ergeben sich dieselben Vorteile wie bei der autologen SZT. Zusätzlich entfällt das Risiko einer Kontamination durch maligne Zellen.

Bei einer allogenen SZT stammt das Gewebe von einem gesunden Spender und ersetzt somit die erkrankte Hämatopoese des Patienten. Auch bei dieser Transplantationsform besteht kein Risiko einer malignen Kontamination des Transplantats (siehe 1.4-1.6).

Für die Gewinnung pluripotenter, hämatopoetischer Stammzellen haben sich zwei Methoden etabliert: Erstens die sterile Aspiration kernhaltiger Knochenmarkszellen an den Spinae iliacae anteriores und posteriores – die sogenannte Knochenmarkstransplantation (KMT). Dazu werden dem Spender etwa 1000-1500 ml Knochenmarksblut in Vollnarkose entnommen, um die benötigte Zahl von mehr als 2×10^6 mononukleärer Zellen/kg Körpergewicht (KG) zu erhalten. Zweitens die Gewinnung von Stammzellen aus dem peripheren Blut mittels Leukapherese – die sogenannte periphere Blutstammzelltransplantation (PBSZT). Diese Methode kommt mittlerweile in den meisten Fällen zur Anwendung (Link et al. 1997, Champlin et al. 2000). Da das periphere Blut unter physiologischen Bedingungen nur in sehr geringer Konzentration (etwa 0,1% der vorhanden Zellen) hämatopoetische Stammzellen enthält, wird der Spender zunächst einer fünftägigen Behandlung mit einem hämatopoetischen Wachstumsfaktor – meist Granulozyte-Colony-Stimulating Faktor (G-CSF) – unterzogen. Dadurch kommt es zur Mobilisation und Ausschwemmung von Vorläuferzellen aus dem Knochenmark in die periphere Blutbahn, wobei sich dabei die Zahl der im Blut zirkulierenden Stammzellen um das 1000-fache erhöht (Körbling et al. 1995, Lane et al. 1995, Schmitz et al. 1996).

Als Maß für die Konzentration an Stammzellen im Transplantat wird die Anzahl der mittels Durchflusszytometrie bestimmten Zellen mit dem Phänotyp $CD34^+$ herangezogen. Diese sollte idealerweise 4×10^6 , mindestens jedoch 2×10^6 $CD34^+$ Zellen/kg KG betragen (Siena et al. 2000, Schleuning et al. 2003).

Da die Stammzellpräparate aus dem peripheren Blut in der Regel mehr $CD34^+$ Zellen sowie reifere Vorstufen als nach einer Knochenmarksaspiration enthalten, wird nach der PBSZT oft ein schnelleres Engraftment, also eine schnellere Etablierung und Funktionsaufnahme der Spenderstammzellen im Empfängerorganismus beobachtet (Blaise et al. 2000, Glaspy et al. 1996). Hinsichtlich GvHD-Inzidenz, Rezidivwahrscheinlichkeit und transplantationsassoziierter Mortalität bestehen hingegen keine signifikanten Unterschiede zwischen beiden Stammzellquellen (Ringden et al. 1999, Remberger et al. 2001). Vereinzelte Studien berichten jedoch von dem erhöhten Auftreten einer chronischen GvHD bei der Verwendung peripherer Stammzellen, so dass weitere Untersuchungen in diesem Bereich erforderlich sind (Remberger et al. 2004). Zusätzliche Vorteile der PBSZT sind die im Vergleich zur Transplantation von Knochenmarkstammzellen niedrigeren Kosten sowie die für den Spender weniger belastende Entnahme.

Seit dem Jahr 1988 besteht zusätzlich die Möglichkeit, Stammzellen aus dem Nabelschnurblut zu gewinnen. Nach der Trennung des Neugeborenen vom plazentaren Kreislauf können etwa 100 ml Restblut aus einer Nabelschnurvene entnommen und durch Kryokonservierung haltbar gemacht werden. Obwohl das Nabelschnurblut reich an hämatopoetischen Stammzellen ist, reicht diese Menge lediglich für Patienten bis zu einem Körpergewicht von ca. 50 kg und bleibt deshalb in der Regel Kindern als Stammzellquelle vorbehalten (Gluckmann et al. 1997; Cairo et al. 1997). Neben der für Mutter und Kind gefahrlosen Gewinnung der Stammzellen sowie der ständigen Verfügbarkeit durch die kryokonservierte Lagerung gehören zudem ein geringeres Risiko der Übertragung von infektiösen Erregern, eine möglicherweise verminderte immunologische Reaktion der unreifen Lymphozyten und folglich ein geringeres Risiko einer GvH-Reaktion zu den Vorteilen dieses Verfahrens (Kline et al. 1998). Blutbanken mit Stammzellen aus Nabelschnurblut werden mittlerweile an vielen Orten angelegt, so dass bald die Versorgung einer größeren Anzahl an Patienten möglich erscheint (Rubinstein et al. 1996, Einsele und Kanz 1999). Zudem laufen Versuche, Stammzellen aus Nabelschnurblut in Zellkulturen zu vermehren. Diese stehen aber im klinischen Alltag noch nicht zur Verfügung.

Nach der Reinigung und Aufbereitung der gewonnenen Stammzellen werden diese dem Empfänger intravenös infundiert und siedeln sich anschließend im Knochenmarkraum an (sogenanntes Homing). Bei erfolgreichem Anwachsen der Spenderstammzellen besteht im Blut zu Beginn eine Mischung aus Empfänger- und Spenderzellen.

Dieser Zustand, auch als lymphohämatopoetischer Chimärismus bezeichnet, ist jedoch nicht stabil und mündet in der Folge in eine Dominanz der Spenderzellen – einen sogenannten kompletten Spenderchimärismus.

Vor der Transplantation der Stammzellen werden die Patienten zunächst jedoch einer die Grenze der Hämatotoxizität überschreitenden, myeloablativen Radio- und Chemotherapie unterzogen (Buckner et al. 1974, Thomas et al. 1975). Storb et al. formulierten für diese sogenannte Konditionierung folgende Ziele:

1. Ausschaltung der immunkompetenten Zellen des Empfängers zur Überwindung der Host-versus-Graft-(HvG)-Reaktion und damit des Transplantatversagens.
2. Zerstörung verbliebener maligner hämatopoetischer Zellen.
3. Herstellung einer Knochenmarksaplasie zur Schaffung von Raum für das neue Transplantat (Storb et al. 1998).

Zur Verfügung stehen dabei die Ganzkörperbestrahlung (Total body irradiation, TBI) sowie verschiedene Chemotherapeutika. Klassische myeloablativ Konditionierungsschemata bestehen aus Kombinationen der DNA-Alkylantien Cyclophosphamid oder Busulfan mit fraktionierter TBI (Diaconescu et al. 2004). Bei älteren Patienten und Patienten mit hoher Komorbidität ist die Toxizität der myeloablativen Konditionierung jedoch meist nicht tolerabel. Um diesen Patienten trotzdem eine allogene SZT ermöglichen zu können, wurden in den letzten Jahren im Rahmen einer non-myeloablativen Konditionierung Therapieschemata mit niedrigeren Dosen bei Radio- und Chemotherapie entwickelt (Maris et al. 2003). Deren antileukämische Wirksamkeit beruht nun primär nicht mehr auf der zytotoxischen Konditionierungstherapie, sondern vielmehr auf dem GvL-Effekt (Schleuning et al. 2003) (siehe 1.4). Bestandteil dieser Schemata ist in vielen Fällen das Nucleosidanalogen Fludarabin. Im Vergleich zur myeloablativen Konditionierung führte die dosisreduzierte Konditionierung zu einer niedrigeren Inzidenz einer GvH-Erkrankung und folglich zu einer geringeren therapiebezogenen Sterblichkeit (Sorrer et al. 2004). Demgegenüber stehen ein schlechteres Engraftment (Baron et al. 2004) sowie höhere Rezidivraten (Bornhäuser et al. 2001/2003, de Lima et al. 2004).

1.2 Spenderauswahl

Wesentlich für den Erfolg einer allogenen SZT ist die Übereinstimmung der humanen Leukozyten Antigen (HLA) Merkmale zwischen Spender und Empfänger. Nachdem im Jahre 1901 der Immunchemiker Karl Landsteiner die Blutgruppenantigene des ABO Systems entdeckt hatte und so die Möglichkeit einer Bluttransfusion ohne Risiko einer hämolytischen Reaktion gegeben war, dauerte es weitere vier Jahrzehnte, ehe das System entschlüsselt werden konnte, welches die Gewebeverträglichkeit definiert. Auf

diesem Gebiet leisteten die Wissenschaftler Gorer und Snell in den Jahren 1936 und 1948 Pionierarbeit, als sie im Rahmen ihrer experimentellen Untersuchungen zur Gewebetransplantation bei Mäusen erstmals den Haupthistokompatibilitätskomplex (MHC) beschrieben (Gorer et al. 1936; Snell et al. 1948). Im Laufe weiterer Studien wurde das entsprechende humane System von Dausset, van Rood und Payne entdeckt und als genetisch inhaerentes System von Alloantigenen beschrieben (Dausset et al. 1954/1958, van Rood et al. 1958, Payne et al. 1958). Dies bildete das Fundament für die weitere Erforschung des Aufbaus und der Funktion des HLA-Systems und trug wesentlich dazu bei, dass das Risiko einer Organabstoßung sowie einer GvH-Reaktion deutlich gesenkt werden konnte.

Das HLA-System bezeichnet einen polymorphen Genkomplex, d.h. es gibt für jeden der Genorte multiple Allele. Diese codieren für glykosilierte Membranproteine, bestehend aus einer schweren Alpha- und einer leichten Beta-Kette und bilden so die Basis der Diskriminierung von „Selbst“ und „Nicht-Selbst“. Die Konsequenz dieser Leistung bedeutet zum Einen, dass der Organismus vor invadierenden Fremdorganismen geschützt werden kann, zum Anderen aber auch, dass allogene Transplantate abgestoßen werden. Als Vermittler dieser antigenspezifischen Abwehr gelten die Lymphozyten, welche in zwei Gruppen unterteilt werden; die B-Lymphozyten haben in erster Linie die Produktion von Immunglobulinen zur Aufgabe, die T-Lymphozyten sowohl die Interaktion mit den B-Lymphozyten zur Immunreaktion, als auch die spezifische Abtötung einzelner Zellen. Die zentrale Aufgabe der HLA-Moleküle besteht darin, kurze Peptidsequenzen von Proteinantigenen im Inneren der Zelle zu binden, sie an die Oberfläche zu transportieren und dort den T-Lymphozyten des körpereigenen Abwehrsystems zu präsentieren; d.h. werden Blutstammzellen des Spenders einem Empfänger mit differentem HLA-Typ transplantiert, so können die T-Zellen des Spenders, welche entweder ebenfalls transplantiert wurden oder sich bereits aus den transplantierten Stammzellen entwickelt haben, die vom HLA-System präsentierten Antigene auf den Zellen des Empfängers als fremd erkennen. Dies erfolgt über eine Bindung der MHC-Peptidkomplexe an hochspezialisierte Rezeptoren der T-Zellen. Nach deren Aktivierung kommt es zur Abtötung der Empfängerzelle. Folge dessen kann die Entwicklung einer GvHD sein. Umgekehrt kann es bei Aktivierung der Empfänger-T-Zellen auch zur Abtötung der Spenderzellen und damit zur Transplantat-abstoßung kommen. Die Gene des HLA-Komplexes liegen, mit Ausnahme des β_2 -Microglobulins, auf dem kurzen Arm des Chromosom 6 und umfassen einen Genabschnitt von etwa 4×10^6 Basenpaaren, was ungefähr $1/3000$ des gesamten Genoms entspricht. Innerhalb dieses Komplexes unterscheidet man drei Regionen (Klasse I, II und III):

Die transplantationsrelevanten Genorte der Klasse I Region werden als HLA-A, -B und -C bezeichnet und codieren für die schweren Alpha-Ketten der HLA-Klasse-I-Moleküle. Die Erbinformation für die leichten Ketten (β_2 -Microglobulin) der HLA-Klasse-I-Moleküle ist hingegen auf Chromosom 15, also außerhalb des MHC lokalisiert. Die einzelnen Moleküle befinden sich auf allen kernhaltigen Zellen des Organismus und dienen in erster Linie der Präsentation von intrazellulären Peptidfragmenten (z.B. viralen Antigenen) an zytotoxische CD8⁺ T-Lymphozyten.

Die Klasse II Genregion codiert für Moleküle, welche als HLA-DR, -DQ und -DP bezeichnet werden und beinhaltet sowohl die Informationen für die schwere als auch für die leichte Kette. Im gesunden Organismus werden die Klasse II Antigene nur auf Zellen exprimiert, welche bei der Immunkooperation mit den T-Lymphozyten eine Rolle spielen, wie B-Lymphozyten, Makrophagen, Monozyten und Dendritische Zellen. Aufgabe der MHC-II-Moleküle ist die Präsentation exogener Antigenfragmente (z.B. von Bakterien) an CD4⁺ T-Helferzellen.

Die Gene der HLA-Klasse III umfassen ca. 1000 Kilobasenpaare und befinden sich zwischen den beiden oben genannten Genorten. Diese codieren für verschiedene, meist lösliche Moleküle, unter anderem für einzelne Komponenten des Komplementsystems, der Tumornekrosefaktoren (TNF) α und β , des Cytochrom P450 und für Proteine, welche eine Funktion im Rahmen der Prozessierung von Antigenen sowie während der Effektorphase der Immunantwort innehaben.

Die Vererbung der polymorphen HLA-Gene erfolgt klassisch nach den Mendel'schen Regeln, d.h. jeder Mensch erbt jeweils vom Vater und von der Mutter einen HLA-Merkmalssatz – auch HLA-Haplotyp genannt. Da die Gene für die drei Klassen eng benachbart sind, werden sie im Regelfall als Einheit (en bloc) auf die Nachkommen vererbt, so dass innerhalb der Kernfamilie, d.h. unter Geschwistern mit einer Wahrscheinlichkeit von 25% ein gewebeverträglicher Spender (matched sibling Donor) gefunden werden kann. Die Familien in Deutschland werden heute jedoch auf Grund sinkender Geburtenraten immer kleiner, wodurch es zunehmend schwieriger wird, in der Kernfamilie einen geeigneten Spender zu finden. Folglich steigt der Bedarf an Fremdspendern. Unter den geltenden Auswahlkriterien können derzeit für ca. 80% der Patienten mit einer Indikation zur Stammzelltransplantation ein unverwandter HLA-identischer Spender (matched unrelated Donor) gefunden werden (Schleuning et al. 2003). Bei der großen Vielfalt an Gewebemerkmalen - es gibt theoretisch mehr Kombinationsmöglichkeiten als Menschen auf dieser Erde - ist die Wahrscheinlichkeit, dass diese Merkmale bei zwei nicht verwandten Personen übereinstimmen nicht sehr groß. Dafür stehen derzeit weltweit ca. 12,3 Millionen freiwillige Stammzellspender in über 50 Spenderdateien in Europa, USA, Asien und Australien zur Verfügung. Im klinischen Bereich der SZT sollte ein geeigneter Spender standardmäßig in den Haupt-

antigenen HLA-A, -B, und -DR mit den Gewebemerkmale des Patienten übereinstimmen. Ist für einen Patienten ein HLA-kompatibler Spender nicht oder nicht rechtzeitig verfügbar, kann unter bestimmten klinischen Gegebenheiten auch ein nur partiell HLA-kompatibler Spender (mismatched unrelated Donor), d.h. ein Spender, der bei der Verwendung der empfohlenen Testverfahren an mindestens einem transplantationsrelevanten HLA-Genort zum Patienten different ist, akzeptiert werden.

Aufgrund von Differenzen in den Gewebeverträglichkeitsantigenen außerhalb des MHC-Komplexes können jedoch auch bei vollständiger Übereinstimmung der HLA-Antigene Unverträglichkeitsreaktionen auftreten (Schäfer and Beelen 1991). Für diese Abstoßungsreaktionen werden die sogenannten Minor-Histokompatibilitätsantigene (miHA) verantwortlich gemacht, welche von verschiedenen Chromosomen codiert werden (Goulmy et al. 1996). Diese stellen nach neueren Erkenntnissen Peptidsequenzen polymorpher intrazellulärer Proteine dar, die von MHC-Molekülen auf der Zelloberfläche antigenpräsentierender Zellen präsentiert und als Fremdanigene durch MHC spezifische T-Zellen erkannt werden (McCluskey et al. 1999). Je nach Ausmaß der Differenzen in den unterschiedlichen Minor-Histokompatibilitätsantigenen kann es so zu leichter bis schwerer GvHD kommen (Thorsby et al. 1981, Lenhard et al. 1983)

1.3 Komplikationen der Stammzelltransplantation

Obwohl es heute Dank der Entwicklungen der letzten Jahrzehnte im Bereich der SZT möglich ist, Patienten mit hämatologischen Neoplasien zu heilen, steht demgegenüber noch immer eine Reihe schwerer Komplikationen und folglich eine hohe transplantationsassoziierte Mortalität (Winer-Muram et al. 1996). Im Vordergrund stehen dabei Komplikationen, die eng mit immunologischen Abstoßungsreaktionen verknüpft sind. Diese Auseinandersetzungen können einerseits vom Empfängerorganismus ausgehen und damit die Rekonstitution der Hämatopoese durch die transplantierten Stammzellen im Sinne eines Transplantatversagens (Graft failure) verhindern, andererseits aber auch als immunologische Reaktion des Transplantates gegen den Empfänger, das Auftreten einer GvHD bedingen. Wie unter 1.2 bereits erläutert, werden die Abstoßungsreaktionen dabei durch T-Lymphozyten vermittelt und richten sich gegen differente Oberflächenproteine der Zellen.

Zusätzlich treten aber auch Komplikationen auf, welche durch die toxischen Schäden der Konditionierungstherapie im Vorfeld der Transplantation, sowie durch das erhöhte Infektionsrisiko während der Panzytopenie bedingt sind. Abhängig von der Intensität der Konditionierung entwickeln viele Patienten eine toxisch bedingte Mucostomatitis des gesamten Gastrointestinaltraktes, welche insbesondere nach einer Ganzkörperbestrahlung sehr ausgeprägt sein kann und durch eine GvHD-Prophylaxe mit Methotrexat oft noch verstärkt wird. Die schmerzhaften Schleimhautulzerationen führen

zu einer Störung der Schleimhautbarriere, welche eine Erhöhung des Infektionsrisikos bis hin zur Entwicklung einer Superinfektion nach sich ziehen kann. Durch das Einschwemmen bakterieller Toxine in das Blut steigt gleichzeitig das Risiko einer schweren GvHD durch Induktion einer massiven Zytokinausschüttung. (Hill and Ferrara 2000, Schleuning et al. 2003).

Folge der Konditionierung bzw. der Gabe von Cyclophosphamid kann ebenso eine Schädigung der Blasenschleimhaut sein, welche sich klinisch als hämorrhagische Zystitis äußert und bei nicht ausreichender Diurese bis hin zum Blasenverschluss durch abgelöste Schleimhaut führen kann. Bedingt durch den postrenalen Harnstau kann in der Folge eine sekundär eingeschränkte Nierenfunktion auftreten. Auch eine primäre Schädigung der Nieren durch die Ganzkörperbestrahlung im Sinne einer interstitiellen Nephritis ist möglich.

Nach der Konditionierung bzw. nach Applikation von Busulfan kann es zudem zu toxischen Schäden im Bereich der Lunge kommen. Diese äußern sich als diffuse alveoläre Hämorrhagie (DAH), als Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie (BOOP) sowie als idiopathische, interstitielle Pneumonitis (IP) (Krowka et al. 1985, Soubani et al. 1996, Horak 2004, Schleuning et al. 2003). Die IP und die als Spätschaden der chronischen GvHD geltende BOOP gehen dabei mit einer erheblichen Mortalität einher (Crawford 1999).

Eine weitere schwerwiegende und nicht selten letal endende Komplikation v.a. nach Ganzkörperbestrahlung oder Applikation von Busulfan ist die „veno-occlusive Lebererkrankung“ (VOD). Ausgelöst durch einen konzentrischen, nichtthrombotischen Verschluss kleinster hepatischer Venen auf dem Boden einer Microangiopathie kommt es in der Folge zur Zerstörung umgebender, zentrolobulärer Hepatozyten sowie zu einer portalen Hypertension bei intrahepatischem Block. Die klinischen Symptome der VOD können von Hyperbilirubinämie, Ikterus, Hepatomegalie, Aszites, Gewichtszunahme und zunehmender Thrombozytopenie bis hin zum hepatorenenalen Syndrom reichen (Carreras et al. 1998, McDonald et al. 1986/1993, Schleuning et al. 2003).

In der frühen Posttransplantationsphase sind die Patienten einer erhöhten Infektionsgefahr ausgesetzt. Diese wird vor allem durch die Panzytopenie sowie durch die im Rahmen der Konditionierungstherapie toxisch geschädigten Schleimhäute der Atemwege und des Gastrointestinaltraktes, welche als Eintrittspforte für bakterielle und Pilzinfektionen dienen, bestimmt (Krowka et al. 1985, Soubani et al. 1996, Krüger et al. 1999). Eine prophylaktische Behandlung durch nicht resorbierbare Antimykotika sowie eine selektive bakterielle Darmdekontamination kann hierbei das Infektionsrisiko durch Erreger der natürlichen Darmflora reduzieren. Zusätzlich werden die Patienten durch Umkehrisolation, Überdruckbelüftung und Filterung der Luft sowie des Wassers vor der Übertragung von Infektionserregern von außen geschützt (Schleuning et al. 2003).

Folge des nach der allogenen Transplantation unterschiedlich lange anhaltenden T- und B-Zell-Defektes kann auch die potentiell letale *Pneumocystis carinii* Pneumonie (PCP) sein. Daher wird eine prophylaktische Behandlung mit Cotrimoxazol bzw. Pentamidin über mehrere Monate nach Transplantation empfohlen (Metzner et al. 2002).

In der ersten Phase nach der Transplantation treten gehäuft Virusinfektionen auf. Hierbei liegt die Inzidenz speziell von Herpes-simplex- und Varizella-Zoster-Infektionen bei seropositiven Patienten ohne suffiziente antivirale Prophylaxe bei über 70%, so dass eine prophylaktische Gabe von Aciclovir indiziert scheint (Einsele et al. 2001). Eine besondere Gefahr ab dem Tag 50 nach allogener Transplantation stellt die Reaktivierung einer latenten Zytomegalie-Virus-(CMV)-Infektion dar, welche unter dem Bild einer interstitiellen Pneumonie nicht selten letal endet (Krowka et al. 1985, Wingard et al. 1988). Die ungünstige Kombination eines CMV-negativen Spenders mit einem CMV-positiven Empfänger erhöht dabei das Risiko einer Reaktivierung wesentlich (Burns et al. 1996). Zusätzlich wurden in den letzten Jahren vermehrt Infektionen mit respiratorischen Viren wie z.B. Respiratory-Syncytial-Virus (RSV), Influenza-, Parainfluenza-, Adeno- und Rhinovirus beobachtet.

Im Folgenden soll nun das Augenmerk insbesondere auf die GvH-Reaktion sowie deren Pathophysiologie gelegt werden:

1.4 Graft-versus-Host (GvH) – Reaktion

Die GvHD gilt als Hauptursache für Morbidität und Mortalität nach allogener, sehr selten auch nach autologer SZT (Pagliaro et al. 2001, Kossard 2000, Margolis et al. 2000). Sie entspricht der klinischen Manifestation der immunologischen Reaktion der vitalen T-Lymphozyten des Spenders gegen die Antigene an den Organen des Empfängers (Gratwohl et al. 1996, Einsele and Kanz 1999). Sowohl die Inzidenz als auch der Schweregrad werden im Wesentlichen von der HLA-Inkompatibilität zwischen Spender und Empfänger, von der Anzahl transplantierte Stammzellen sowie möglicherweise stattgehabter Infektionen bestimmt (Vargas-Diez et al. 2003, Keever Taylor et al. 2001, Przepiorka et al. 1999). Das GvHD-Risiko ist am geringsten bei der Transplantation von HLA-identischen Geschwistern und liegt hier bei etwa 30-40%. Es nimmt bei Einsatz nur teilweise HLA-identischer Verwandter oder phänotypisch in den Haupt-HLA-Merkmalen identischer, nicht verwandter Spender weiter zu, kann aber durch risiko-adaptierte Strategien der immer erforderlichen prophylaktischen Immunsuppression teilweise kompensiert werden (Ehninger and Holler 2005, Saliba et al. 2007).

Für die 1955 erstmals von Barnes und Loutit (Barnes and Loutit 1955) in einem Tiermodell nach einer allogenen KMT als „Secondary Disease“ beschriebene GvHD, formulierte Billingham 1966 in seinen „Harvey lectures“ folgende immunologische Voraussetzungen (Billingham 1966):

- Das Transplantat muss immunkompetente Zellen enthalten.
- Der Empfänger muss wichtige Transplantations-(Histokompatibilitäts)-antigene besitzen, die im Spendergewebe fehlen, so dass der Empfänger dem Transplantat fremd erscheint und daher eine immunologische Abwehrreaktion auslöst.
- Der Empfänger selbst muss immundefizient sein; d.h. er darf nicht in der Lage sein, eine Immunantwort gegen das Transplantat auszulösen, zumindest für die entsprechende Dauer, die das Transplantat zum Einwachsen und zur Wiederherstellung seiner immunologischen Fähigkeiten benötigt.

Je nach zeitlichem Auftreten unterscheidet man eine akute von einer chronischen GvHD: Per Definitionem spricht man ab dem Beginn der hämatologischen Rekonstitution von einer akuten, ab dem Tag 100 nach Transplantation von einer chronischen GvHD.

Die Zielorgane der akuten GvHD sind vor allem die Haut, der Gastrointestinaltrakt und die Leber. An der Haut imponiert ein makulopapulöses Exanthem, das den Stamm, das Gesicht, die Extremitäten und auch die Handflächen und Fußsohlen mit einbezieht. Bei schweren Verläufen lässt sich häufig eine Blasenbildung ähnlich dem Lyell-Syndrom beobachten (Kossard 2000). Eine Beteiligung der Leber zeigt sich im Anstieg des Bilirubin, der alkalischen Phosphatase sowie der Transferasen. Die Veränderungen am Gastrointestinaltrakt reichen von einer leichten Degeneration der Kryptenzellen bis zur diffusen Zerstörung der Mukosa und treten klinisch als Übelkeit, Erbrechen, Abdominalschmerzen sowie als massive wässrige bis blutige Diarrhoen in Erscheinung.

Eine systematische Aufstellung von Kriterien zur Beurteilung des Schweregrades der akuten GvHD erfolgte erstmals 1974 durch Glucksberg (Glucksberg et al. 1974). Diese enthält eine Unterteilung in verschiedene Stadien der Beteiligung von Haut, Leber und Darm (siehe 2.2 Tabelle "Staging der akuten GvHD" und "Grading der akuten GvHD").

Die chronische GvHD kann sich zum Einen aus einer vorbestehenden akuten GvHD entwickeln – einer sogenannten progressiven Form – zum Anderen nach einem symptomfreien Intervall nach einer akuten GvHD oder de novo ohne vorausgehende

akute Erkrankung entstehen. Sie stellt die Hauptursache der späten Morbidität und Mortalität nach allogener KMT dar (Gaziev et al. 2000). Das klinische Erscheinungsbild zeigt Zeichen einer Autoimmunerkrankung, wie die systemische Sklerose und das Sjögren Syndrom und kann verschiedenste Organe involvieren (Apperley et al. 2000, Gaziev et al. 2000). Sie tritt lokalisiert oder disseminiert an der Haut auf und kann zusätzlich die Leber, den Gastrointestinaltrakt, die Mundschleimhaut, die Lunge, die Augen sowie den neuromuskulären Apparat befallen.

Das Wissen um die pathophysiologischen Mechanismen der GvHD als Grundlage für eine effektivere Prävention und Therapie war seit Jahren Gegenstand intensiver Forschung. Seitdem wurden wichtige Faktoren aufgeklärt und in dem international anerkannten Drei-Phasen-Modell zusammengefasst:

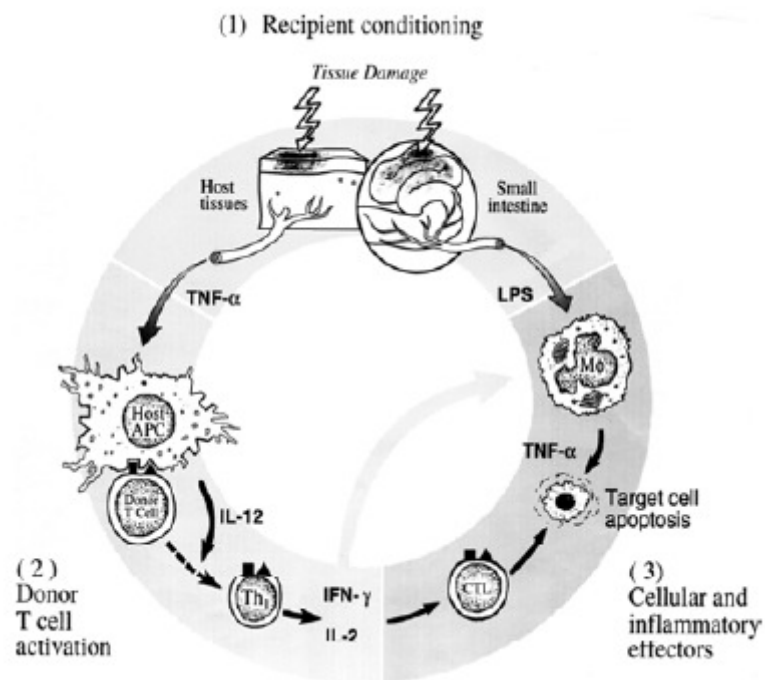


Abb.1: Entstehung der GvHD nach allogener SZT. Modifiziert nach Hill
(Hill et al. 1997b)

Phase 1 (zusammen mit Phase 2 auch als afferente Phase bezeichnet) beginnt noch vor der eigentlichen Stammzelltransplantation und hat ihren Ursprung in der Konditionierungstherapie. Diese verursacht eine Schädigung und Aktivierung des Empfängergewebes und führt zur Freisetzung inflammatorischer Zytokine wie TNF- α , Interleukin (IL)-1 und IL-6 (Xun et al. 1994, Holler et al. 1997, Goker et al. 2001, Teshima and Ferrara 2002). Dadurch kommt es zur Aktivierung Antigen-präsentierender Zellen (APCs) des Empfängers, welche ihrerseits in der Lage sind, zu einem späteren Zeitpunkt Spender-T-Zellen über IL-12 zu aktivieren. Die häufig beobachtete toxische Schädigung der intestinalen Mukosa und der Haut hat zudem ein vermehrtes Einwandern bakterieller Bestandteile wie Lipopolysaccharide (LPS) zur Folge, welche zusätzlich die Sezernierung von TNF- α , IL-1 und IL-12 fördern. In diesem Zusammenhang kann eine Reduktion der bakteriellen Besiedlung im Darm z.B. durch eine antimikrobielle Darmdekontamination zu einer geringeren GvHD-Inzidenz führen (Beelen et al. 1992, Ferrara et al. 1991/1999). Die vermehrte Zytokinproduktion führt zu einer Hochregulation der Expression von Adhäsionsmolekülen und zu einer gesteigerten Präsentation von Antigenen des MHC-Komplexes auf der Oberfläche der Zellen des Empfängers (Pober et al. 1986, Hill et al. 1997). Eine verstärkte Erkennung von Empfänger-MHC durch reife Spender-T-Zellen ist die Folge (Jaksch et al. 2005).

Wie von Holler et al. gezeigt werden konnte, ist besonders die Kinetik der systemischen TNF- α Freisetzung während der Konditionierung entscheidend für das spätere Auftreten von Komplikationen. Mehr als 90% der Patienten, bei denen sich ein plötzlicher, abnormer Anstieg der TNF- α -Produktion im Serum messen ließ, entwickelten eine schwere aGvHD und hatten in der Folge nur eine 30%ige Überlebenschance. Ein späterer Anstieg oder eine TNF- α -Produktion im Normbereich waren dagegen mit einer deutlich höheren Überlebensrate assoziiert. Die bedeutende Rolle von TNF- α bei der aGvHD zeigte sich auch, als die Mortalität der GvHD durch den Einsatz von monoklonalen Anti-TNF- α -Antikörpern im Tierversuch sowie in der Klinik signifikant gesenkt werden konnte (Holler et al. 1991/1995, Eissner et al. 1995).

Die Phase 2 wird durch die Transfusion der, zusammen mit den Stammzellen transplantierten, immunkompetenten T-Zellen eingeleitet, welche als Effektorzellen der GvH-Reaktion gelten. In dem durch die Konditionierung verursachten proinflammatorischen Zytokinmilieu erfolgt die Aktivierung und klonale Expansion von Donor-T-Zellen, welche die Unterschiede in den Major- oder Minorhistokompatibilitätsantigenen erkennen (Goulmy et al. 1996). Empfängerantigene werden - gebunden an MHC-Moleküle – durch professionelle APCs den Spender-T-Zellen präsentiert. Dabei erfolgt die Schädigung der GvH-Zielorgane sowohl durch eine direkte zytotoxische Wirkung als auch durch den mittels Zytokine vermittelten Zelltod (Apoptose).

In der Phase 3, auch efferente Phase genannt, vermitteln verschiedene Mechanismen

die Schädigung des Empfängerorgans. Zum Einen bewirken proinflammatorische Zytokine wie TNF- α , IL-1 und IL-2 eine Aktivierung von zytotoxischen T-Lymphozyten und Natürlichen Killerzellen, welche das Gewebe über ihre cytolytischen Mechanismen schädigen. Zum Anderen erfolgt auf diesem Wege auch die Aktivierung von unspezifischen Effektorzellen wie Makrophagen, welche ebenfalls inflammatorische Zytokine sezernieren. Diese sind wiederum direkt an der lokalen Gewebeschädigung beteiligt. Vor allem die weitere Schädigung des Intestinaltrakts durch die unspezifischen Effektorzellen und ihre Mediatoren fördert und verstärkt anschließend die stattfindenden Entzündungsreaktionen in den GvH-Zielorganen über massive Freisetzung von LPS und inflammatorischer Zytokinproduktion (Holler 2002, Hill and Ferrara 2000, Krenger et al. 1997, Ferrara et al. 2000/2005).

Schon in den Anfangsjahren der SZT wurde erkannt, dass die alloreaktiven Donor-T-Lymphozyten nicht nur für die GvHD, sondern auch für die antileukämisch wirksame Graft-versus-Leukämie (GvL) Reaktion verantwortlich sind. Bei dieser, nach allogener SZT beobachteten immunologischen Reaktion, erkennen die Spenderimmunzellen residuelle, maligne Zellen im Empfängerorganismus als fremd und können diese im Folgenden eliminieren. In vielen tierexperimentellen wie auch klinischen Studien konnte gezeigt werden, dass eine mild verlaufende GvHD zu einer geringeren Rate an Transplantatabstoßung sowie zu einem geringeren Rezidivrisiko bei verschiedener Grunderkrankung führt. Demnach gilt der GvL-Effekt als ein wesentliches Therapieprinzip und trägt maßgeblich zum Heilungserfolg bei (Kolb et al. 1990/1995, Porter et al. 1999, Lokhorst et al. 1997). Aus diesem Grund verzichtet man mittlerweile auf die Elimination der Spender-T-Zellen (sog. T-Zell-Depletion) als effektivstes Mittel zur Inhibierung der T-Zellantwort und setzt den Schwerpunkt der Therapie und Prophylaxe der akuten GvHD auf die medikamentöse Blockade der Funktion der transplantierten T-Zellen (Link et al. 1999). In zahlreichen Studien wurden verschiedene Therapiemöglichkeiten evaluiert. Hierbei resultierte einerseits aus einer sehr intensiven Immunsuppression eine geringere GvHD-Inzidenz bei gleichzeitig hohen Raten an leukämischen Rezidiven, andererseits aus einer milden Immunsuppression ein signifikant höheres Risiko schwerer akuter und chronischer GvH-Reaktionen (Michallet et al. 1999, Zikos et al. 1998, Byrne et al. 1998, Deeg et al. 1997, Hale et al. 1998, Ho et al. 2001). Zur Standardtherapie hat sich daher die Kombination aus Cyclosporin A (CyA) und Methotrexat (MTX) entwickelt. Während es durch CyA zu einer Suppression der Interleukin-2 Sekretion durch Blockierung der Calcineurinaktivität kommt, führt MTX zur Down-Regulation der T-Lymphozyten durch zytotoxische Inhibition der T-lymphozytären Proliferation. Zur primären Therapie der GvHD wird Prednisolon in einer Anfangsdosierung von 2-4mg/kg KG eingesetzt. Als weitere effektive Medikamente zur Reduktion bzw. Prophylaxe der GvHD werden Mycophenolat-Mophetil (MMF), das als Inhibitor der Purinnukleotid-Synthese eine unvollständige Proliferation aktivierter

Lymphozyten bewirkt, poly- und monoklonale Antikörper wie Antithymozytenglobulin (ATG), Antilymphozytenglobulin (ALG), IL-2-Rezeptorantagonisten sowie lösliche TNF- α -Rezeptoren erfolgreich verabreicht (Schleuning et al 2003).

1.5 Risikofaktoren und prädiktive Parameter der GvHD

Neben dem Wissen um die pathophysiologischen Grundlagen der GvHD, galt ein Forschungsschwerpunkt der letzten Jahre möglichen Risikofaktoren, die neben der HLA-Disparität mit dem Grad II-IV der akuten GvHD einhergehen könnten (Vargas-Diez et al. 2002). Unbestritten ist, dass die Anzahl der infundierten Lymphozyten mit der Inzidenz der GvHD korreliert (Kernan et al. 1986, Schots et al. 1998). Daneben spielen ein Patientenalter >42 Jahre (Nash et al. 1992, Adams et al. 2004), ein Spenderalter >37 Jahre (Yakoub-Agha et al. 2006) sowie die Anzahl vorheriger Transplantationen (Vargas-Diez et al. 2003) eine signifikante Rolle. Handelt es sich bei der Transplantation um eine weibliche Spenderin und einen männlichen Empfänger, so verdoppelt sich das GvHD-Risiko. Als Ursache dafür gelten Y-Chromosom-assoziierte Minor-Antigene. Im Falle einer Alloimmunisierung der Spenderin durch vorausgegangene Schwangerschaften nimmt dieses Risiko weiter zu (Nash et al. 1992, Atkinson et al. 1986, Urbano-Ispizua et al. 2002, Remberger et al. 2008). Zusätzlich wird die Ausprägung der GvHD durch das Erkrankungsstadium zum Zeitpunkt der Transplantation sowie die Art der Diagnose beeinflusst (Bacigalupo et al. 1993, Gale et al. 1987). In diesem Zusammenhang beschrieben mehrere Autoren ein signifikant höheres Auftreten der GvHD nach allogener Stammzelltransplantation bei chronisch myeloischen Leukämien (CML) (Vargas-Diez et al. 2003, Yakoub-Agha et al. 2006, Remberger et al. 2002). Weitere Studien berichteten darüber hinaus über eine erhöhte Inzidenz der GvHD in Abhängigkeit von der Anzahl CD34⁺ und CD3⁺ transplantierte Stammzellen (Przepiorka et al. 1999, Urbano-Ispizua et al. 2002, Remberger et al. 2008). Handgretinger et al. hingegen beobachteten trotz Applikation einer Megadosis CD34⁺ Stammzellen kein erhöhtes Auftreten einer GvHD nach entsprechender allogener Transplantation (Handgretinger et al. 1999). Zudem gelten ein bidirektionaler ABO-Mismatch, das positive Ansprechen des Spenders auf G-CSF (Dhedin et al. 2006, Michallet et al. 2008), eine Abweichung der GvHD-Prophylaxe vom Schema Cyclophosphamid/Methotrexat, eine reduzierte ATG-Dosis (4mg/kg), ein positiver Virusstatus des Spenders wie des Empfängers für Herpes Viren - speziell ein positiver CMV-Status des Empfängers (Apperley et al. 2000, Yakoub-Agha et al. 2006, Remberger et al. 2008) sowie myeloablative Konditionierungsregime mit TBI (Vargas-Diez et al. 2003) als Risikofaktoren der GvHD.

Die Besiedlung des Darms mit Bakterien galt schon seit Langem als Risikofaktor für die Graft-versus-Host Reaktion, allein der genaue Wirkmechanismus, wie eine durch Darmbakterien initiierte Entzündung zu einer verstärkten Reaktion der Spender-Zellen führt, war lange nicht bekannt: das Darmepithel bildet eine wichtige mechanische, vor allem aber auch immunologische Barriere gegen luminale Pathogene. Wichtiger Bestandteil eines funktionierenden Immunsystems sind dabei so genannte Toll-Like-Rezeptoren (TLR), welche als Teil des angeborenen Immunsystems eine entscheidende Rolle in der Früherkennung von Pathogenen spielen. Die entsprechenden Zellen verfügen über Rezeptoren, welche in der Lage sind konservierte, pathogene Molekularstrukturen wie Lipopolysaccharide und Peptidoglykane zu erkennen sowie eine sofortige Aktivierung von Effektormechanismen einzuleiten. Da es sich hierbei um membranständige Rezeptoren handelt, sind diese Proteine hauptsächlich für die Detektion extrazellulärer Eindringlinge geeignet. Daneben bilden die NOD-like-Receptor (NLR)-Proteine eine Klasse von intrazellulären Immunrezeptoren zur Erkennung von Bakterienwandbestandteilen und stellen eine entscheidende Komponente der immunologischen Barrierefunktion gegen zytoinvasive Pathogene dar. Zu den bestuntersuchtesten NLR-Proteinen gehört die Nucleotid-bindende Oligomerisations-Domäne 2 (NOD2), welche vor allem von Monocyten, Granulozyten, dendritischen Zellen sowie T-Lymphozyten exprimiert wird. Nach Stimulation der NLR werden über eine Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B einerseits intestinale Epithelzellen sensitiviert, Bakterienwandbestandteile zu erkennen, und andererseits die Ausschüttung proinflammatorischer Zytokine wie IL-1, IL-6, IL-8 und TNF- α induziert. In diesem Zusammenhang konnten Arbeitsgruppen um Hugot, Hampe und Ogura zeigen, dass eine Punktmutation an der Nukleotidstelle 3020 in Exon 11 im für NOD2 codierenden Gen, die sogenannte 3020insC Mutation, mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung der chronisch-entzündlichen Magen-Darmerkrankung Morbus Crohn einhergeht (Hugot et al. 2001, Hampe et al. 2001, Ogura et al. 2001). In einer Untersuchung von Bonen et al. steigt demnach das Risiko einer Erkrankung bei einer heterozygoten Mutation um das 2-4fache, bei einer homozygoten Mutation gar um das 20-40fache (Bonen et al. 2003). Darauf aufbauend gelang es Holler 2004 erstmals, eine signifikante Assoziation zwischen den Single-Nucleotid-Polymorphismen (SNP) 8,12 und 13 im NOD2 Gen und dem Auftreten der GvHD sowie der TRM nachzuweisen (Holler et al. 2004). Zuvor war in der gesamten Literatur nur ein einziger Casereport publiziert worden, welcher über einen neu aufgetretenen M. Crohn nach allogener SZT berichtet hatte (Sonwalkar et al. 2003). In einer Folgestudie mit einem großen, genetisch homologen Patientenkollektiv konnten Holler et al. diese Ergebnisse erneut bestätigen. So stieg die TRM von 18% bei Patienten/Spender-Paaren ohne NOD2 Varianten auf 47% bzw. auf 57% bei Patienten mit ein bzw. zwei heterozygoten oder homozygoten NOD2 Varianten. Da der Effekt von NOD2 nur bei Patienten auftrat, die keine Darmdekontamination gegen grampositive Bakterien erhalten hatten, gehen die Autoren zudem von einer Aktivierung

von NOD2-vermittelter und -regulierter Entzündung durch grampositive Bakterienpopulationen aus (Holler et al. 2006).

In den letzten Jahren gelang es zudem zwei Laborparameter zu identifizieren, welche als frühe und sensitive Marker der GvHD und der TRM in der Posttransplantationsphase gelten. Bacigalupo berichtete in einer Studie von 2001 von einem Zusammenhang zwischen der Höhe der Pseudocholinesterase bzw. der Serum-Cholinesterase, einem signifikanten Indikator der Leberfunktion, an den Tagen 7, 21, 50 und 100 nach Stammzelltransplantation und der Inzidenz der GvHD sowie transplantationsassoziierten Komplikationen: je höher die Pseudocholinesterase im Blut gemessen wurde, desto niedriger war das Risiko einer GvHD-Entwicklung. Zugleich korrelierte jedoch die Wahrscheinlichkeit eines Rezidivs positiv mit der Höhe der Pseudocholinesterase am Tag 50 nach Transplantation, so dass der Autor für diesen Fall eine Reduktion der Immunsuppression diskutierte (Bacigalupo et al. 2001). Daneben spielt das C-reaktive Protein als Indikator einer erhöhten Inzidenz schwerer transplantationsassoziierten Komplikationen sowie erhöhter Mortalität eine signifikante Rolle. Speziell die Höhe des CRP am Tag der Stammzelltransplantation als Indikator für die inflammatorische Antwort auf die Konditionierung, ein früher Anstieg des CRP in den ersten 10 Tagen nach Transplantation sowie das CRP max. korrelierten sowohl mit dem Grad der GvHD als auch mit der TRM (Schots et al. 1998, 2002). Daneben gibt es Hinweise, dass das CRP nicht nur als Indikator für eine akut ablaufende GvHD, sondern möglicherweise auch für eine GvL-Reaktion gelten könnte. So konnten Min et al. bei Patienten, welche später ein Rezidiv erlitten, in der ersten Woche nach Transplantation ein signifikant niedrigeres CRP als bei Patienten ohne Rezidiv beobachten (Min et al. 2006). Die Autoren sehen darin einen Zusammenhang zwischen der Höhe des CRP und dem Ausmaß der proinflammatorischen Zytokinausschüttung, der T-Zell-Aktivierung und damit nicht zuletzt dem GvL-Effekt.

1.6 Zielsetzung der Arbeit und Methodisches Vorgehen

Ziel der vorliegenden Arbeit ist es, durch sorgfältige Analyse aller innerhalb des verwendeten Datenerfassungsbogens retrospektiv gesammelten Daten, Faktoren oder Faktorenkonstellationen zu erarbeiten, die eine individuelle Vorhersage für das Auftreten und den Schweregrad der akuten GvH-Reaktion sowie die damit verbundene therapieassoziierte Mortalität ermöglichen. Diese Faktoren könnten die Basis für risikoadaptierte First-Line-Therapie-Konzepte bilden, da das Ansprechen auf die erste GvHD-Therapie als entscheidender Faktor für das Überleben nach einer SZT gilt. Zudem könnten sie nicht zuletzt dem behandelnden Arzt taggebunden einen Überblick über die zu erwartende individuelle Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten geben.

Dafür werden die erhobenen Daten auf die Reproduzierbarkeit bereits publizierter Risikofaktoren für das Auftreten einer behandlungsbedürftigen GvHD hin untersucht und anschließend ein möglicher Zusammenhang zwischen den im Rahmen dieser Studie neu erarbeiteten Faktoren und dem Auftreten der GvHD geklärt. Ein besonderes Augenmerk gilt dabei Parametern wie CRP und Fibrinogen, die das Ausmaß der unspezifischen Inflammation anzeigen, da sie einerseits die Kostimulation der GvHD durch Endotoxin widerspiegeln, andererseits auch Auskunft über das tatsächliche Ausmaß des Zytokinsturms geben könnten. In einem weiteren Schritt wird der Einfluss der Single-Nucleotid-Polymorphismen 8 und 13 im NOD2 Gen für das Auftreten der GvHD sowie der transplantationsassoziierten Mortalität in unserem Patientenkollektiv geprüft.

Im zweiten Teil der Arbeit wird versucht, anhand der in dieser Arbeit untersuchten Faktoren bzw. Faktorenkonstellationen einen Risikoscore zu entwickeln, der möglicherweise die Basis für eine individuellere, risikoadaptierte Behandlung der Patienten in der Posttransplantationsphase darstellen kann.

Dazu werden im Folgenden die Ergebnisse der Daten von Patienten der Abteilung für Hämatologie und internistische Onkologie des Klinikums der Universität Regensburg vorgestellt, sowie die dabei angewandte Methodik erläutert. Im Anschluss daran werden anhand der Ergebnisse der vorliegenden Arbeit die prognostischen Wertigkeiten der untersuchten Faktoren und die daraus resultierenden therapeutischen Konsequenzen diskutiert.

2 Patienten und Methodik

2.1 Patientenkollektiv

In die vorliegende Studie wurden insgesamt 169 Patienten mit hämatologischen Neoplasien eingeschlossen, die sich im Zeitraum zwischen Januar 1998 und November 2003 in der Abteilung für Hämatologie und internistische Onkologie des Klinikums der Universität Regensburg einer allogenen Knochenmarkstransplantation unterzogen hatten. Das durchschnittliche Patientenalter bei Transplantation betrug 44,7 Jahre. Der jüngste transplantierte Patient war 17 Jahre alt, der Älteste 68 Jahre. 101 (59%) Patienten waren männlich, 68 (41%) Patienten weiblich. 55 Patienten litten an einer akuten myeloischen, 15 Patienten an einer akuten lymphatischen Leukämie, 28 Patienten an einer chronisch myeloischen und weitere 4 Patienten an einer chronisch lymphatischen Leukämie. 32 Patienten waren an einem Non-Hodgkin-Lymphom erkrankt, 13 Patienten an einer Osteomyelofibrose. Bei weiteren 22 Patienten fanden sich unterschiedliche Diagnosen, welche ebenfalls eine Stammzelltransplantation nach sich zogen. Stammzellquellen waren in 129 Fällen periphere Blutstammzellen (PBSZ), in 40 Fällen Knochenmarkszellen. 90 Patienten erhielten eine allogen verwandte Transplantation, 79 Patienten eine allogen unverwandte Transplantation. Die Spendersuche wurde nach den Empfehlungen zur immunogenetischen Spenderauswahl für die allogene Transplantation von Knochenmark und peripheren Blutstammzellen der Deutschen Gesellschaft für Immungenetik (DGI) durchgeführt. Die Patienten erhielten vor der Transplantation eine Konditionierungstherapie in Form einer Hochdosischemotherapie oder einer Kombinationstherapie mit myeloablativer Ganzkörperbestrahlung (TBI) und Hochdosischemotherapie. Nach der Transplantation erfolgte eine GvHD-Prophylaxe mit Cyclosporin A/Mycophenolatmofetil (n=74, 43,8%), CyclosporinA/Methotrexat (n=60, 35,5%) oder ausschließlich mit Cyclosporin A (n=35, 20,7%). Weitere Einzelheiten sind der Tabelle 1 zu entnehmen.

Beobachtungszeitraum: 01/1998 - 11/2003	
Patientenzahl	169 (prozentual)
Geschlecht	
Männlich	101 (59%)
Weiblich	68 (41%)
Alter	17 bis 68 Jahre (Mittel 44,7 Jahre)
Diagnose	Anzahl
AML	55 (32,5%)
NHL	32 (19%)
CML	28 (16,5%)
ALL	15 (9%)
OMF	13 (8%)
CLL	4 (2%)
Andere	22 (13%)
Spender	
Familienspender	90 (53,3%)
Fremdspender	79 (46,7%)
Stammzellquelle	
Periphere Blutstammzellen	129 (76%)
Knochenmarkszellen	40 (24%)
HLA-Typus	
identisch	150 (88,7%)
different	19 (11,3%)
GvHD-Prophylaxe	
CyA/MMF	74 (43,8%)
CyA/MTX	60 (35,5%)
CyA	35 (20,7%)

Tab. 1: Patientencharakteristika

2.2 Klinische und laborchemische Daten

Mittels eines standardisierten Untersuchungsbogens wurden retrospektiv aus dem Verlaufsbogen des jeweiligen Patienten folgende allgemeine sowie klinische und laborchemische Daten erfasst:

- Patientenstammdaten (Geschlecht, Alter)
 - Grunderkrankung
 - Erkrankungsstadium bei Transplantation
 - KMT-Datum
 - Stammzellquelle (KMT vs. PBSZT)
 - Spendertypus und -geschlecht
 - HLA-Status Spender/Empfänger
 - NOD2-Status
 - GvHD-Prophylaxe
 - G-CSF-Applikation
 - Rezidiv
 - Transplantationsassoziierte Mortalität
 - Überlebenszeit
 - Akute GvHD (Gradeinteilung)
-

Die Beurteilung der akuten GvHD erfolgte klinisch anhand der von Glucksberg et al. veröffentlichten Kriterien. Zur Einteilung des Schweregrades der GvHD wurden die Organe Haut, Leber und Darm beurteilt. Die Beurteilung erfolgte anhand morphologischer, funktioneller sowie laborchemischer Parameter.

Glucksberg Seattle Criteria (GSC)

„Stage“	Haut	Leber	Darm
+	Maculopapulöses Exanthem <25% Körperoberfläche	Bilirubin 2-3mg/dl	Diarrhoe 500-1000 ml/Tag oder 2-3 Stühle/Tag
++	Maculopapulöses Exanthem 25-50% Körperoberfläche	Bilirubin 3-6mg/dl	Diarrhoe 1000-1500 ml/Tag oder 4-6 Stühle/Tag
+++	Generalisierte Erythrodermie 50-75% Körperoberfläche	Bilirubin 6-15 mg/dl	Diarrhoe >1500 ml/Tag oder Krämpfe oder sichtbares Blut
++++	Blasen und Desquamation >75% Körperoberfläche	Bilirubin >15 mg/dl	Diarrhoe 2000 ml/Tag gleichzeitige Anwesenheit von 2 der +++ Kriterien

Tab.2: „Staging“ der akuten GvHD (Glucksberg et al. 1974)

„Grade“	Haut	Leber	Darm
0	0	0	0
I (leicht)	+bis++	0	0
II (mäßig)	+bis+++	+	+
III (schwer)	++bis+++	++bis+++	++bis+++
IV (lebensbedrohlich)	++bis++++	++bis++++	++bis++++

Tab. 3: „Grading“ der akuten GvHD (Glucksberg et al. 1974)

An klinischen und laborchemischen Parametern wurden untersucht:

- CRP an den Tagen 5, 10 und 15 nach Transplantation
- Fibrinogen an den Tagen 5, 10 und 15 nach Transplantation
- Bilirubin an den Tagen 5, 6, 7, 8, 9 und 10 nach Transplantation
- Pseudocholinesterase Minimum der Tage 5 - 10 nach Transplantation
- Harnstoff Maximum der Tage 5 - 10 nach Transplantation
- Ausmaß der Mucositis
- Fiebertage während der Neutropenie
- Infektionen/Erreger während der Neutropenie

Zusätzlich wurden Parameter erhoben, die das Ansprechen auf die First-Line-Therapie (Prednisolon) und die Second-Line-Therapie (Antikörper oder TNF Antagonisten) erkennen lassen:

- CRP an den Tagen 0, 1, 4 und 7 nach Cortisonbeginn
 - Fibrinogen an den Tagen 0, 1, 4 und 7 nach Cortisonbeginn
 - Geschwindigkeit der Progression unter First Line Therapie
 - Fieber an den Tagen 0, 1, 4 und 7 nach Cortisonbeginn
 - Infektionen an den Tagen 0, 1, 4 und 7 nach Cortisonbeginn
 - Cortisondosis
-

2.3 Statistische Untersuchungsmethoden

Die gewonnenen Daten wurden zuerst in einer Excel-Tabelle gesammelt und anschließend mit Hilfe von SPSS für Windows 15.0, einem statistischen Auswertungsprogramm bearbeitet. Nach der Eingabe der Werte in die SPSS-Tabelle wurden diese komplett verschlüsselt.

Die Berechnung der Mittelwertunterschiede bei Gruppenvergleichen erfolgte mit dem T-Test für unverbundene Stichproben. Korrelationen wurden mit Hilfe der nicht-parametrischen Korrelation nach Spearman berechnet. Ihre Signifikanz wurde durch den Chi-Quadrat-Test nach Pearson überprüft.

Alle Tests wurden zweiseitig zu einem Signifikanzniveau von $\alpha=0,05$ durchgeführt.

Die transplantationsassoziierte Mortalität und das kumulative Überleben wurden nach Kaplan-Meier analysiert und univariat mit dem Log-Rank Test auf Unterschiedlichkeiten in Bezug auf wichtige Einflussgrößen geprüft. Eine multivariate Cox-Regressionsanalyse für proportionale Hazards wurde durchgeführt, um den prognostischen Einfluss verschiedenster Faktoren auf die TRM und das Gesamt-Überleben multivariat zu bestimmen.

Als Stichtag für den Beginn der Auswertung wurde der 15.10.2006 gewählt.

3 Ergebnisse

Diese Arbeit stellt eine retrospektive Analyse von 169 Patienten dar, die in der Zeit von Januar 1998 bis November 2003 im Klinikum der Universität Regensburg eine allogene Stammzelltransplantation erhalten haben. Bei allen Patienten konnten annähernd vollständige Datensätze aus dem Verlaufsbogen des jeweiligen Patienten bzw. aus der bereits bestehenden Allo-KMT Datei erhoben werden.

Die Überlebensfunktionen beziehen sich jeweils auf den Zeitraum zwischen dem Tag der Transplantation und dem als Stichtag festgelegten 15.10.2006.

3.1. Quantitative Ergebnisse des Patientenkollektivs

3.1.1 Gesamtüberleben

Nach einer medianen Nachbeobachtungszeit von 32,4 Monaten (Maximum 96 Monate, Minimum 0,4 Monate) lebten 80 von 169 Patienten (47,3%). Die Ein-Jahresüberlebensrate beträgt demnach 56,8% (96 Patienten), die Zwei-Jahresüberlebensrate 49,1% (83 Patienten).

3.1.2 Rezidivrate

In der oben angegebenen Nachbeobachtungszeit erlitten 32 von 169 Patienten (18,9%) ein Rezidiv ihrer Erkrankung.

3.1.3 Todesursache

Im selben Zeitraum starben 89 Patienten (52,7%). Davon erlagen 32 Patienten (35,9%) einem Rezidiv ihrer Erkrankung, während 55 Patienten (61,8%) an transplantationsassoziierten Komplikationen (TRM) verstarben. Innerhalb von 28 Tagen nach Transplantation, in der frühen posttherapeutischen Phase verstarben 12 Patienten (7,1%) an therapiebedingten Komplikationen (21,8% von 55 therapiebedingten Todesfällen). Nicht therapie- oder krankheitsassoziiert waren 2 Todesfälle.

3.1.4 Inzidenz der akuten GvHD

Eine akute Graft-versus-Host Erkrankung vom Grad I-IV entwickelten 140 Patienten (82,8%), davon wurden 12,4% als Grad I, 43,8% als Grad II, 16,6% als Grad III und 10,1% als Grad IV eingestuft. Außerdem wurde eine Unterteilung in kutane (76,3%), intestinale (42%) und hepatische (39,6%) GvHD vorgenommen.

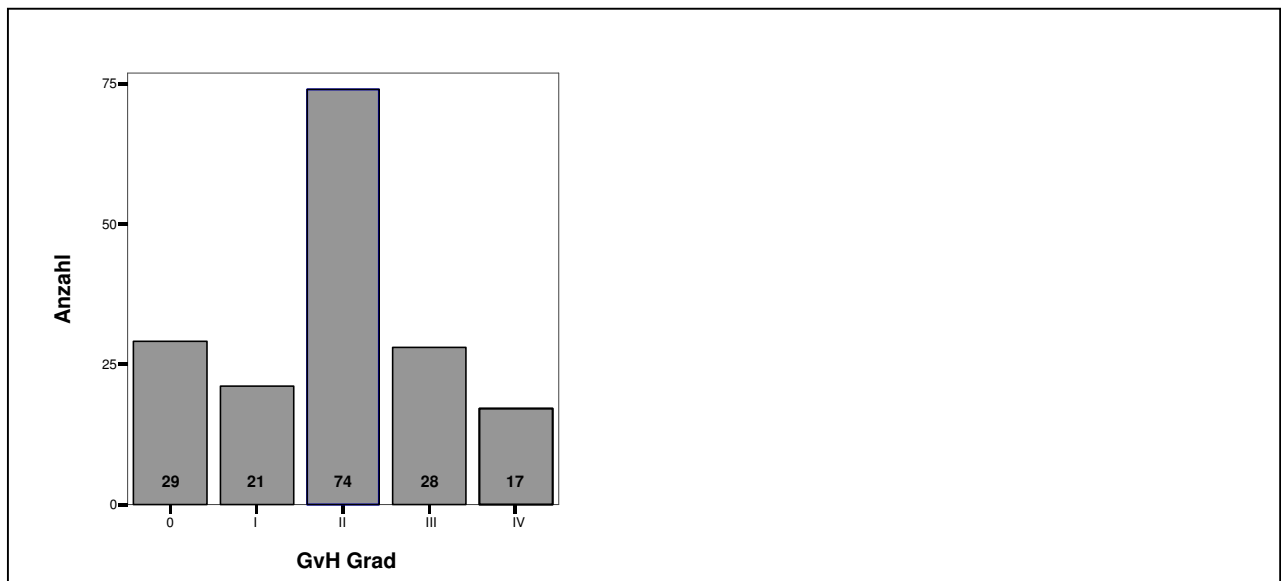


Abbildung 2: Verteilung der Gesamt-GvHD

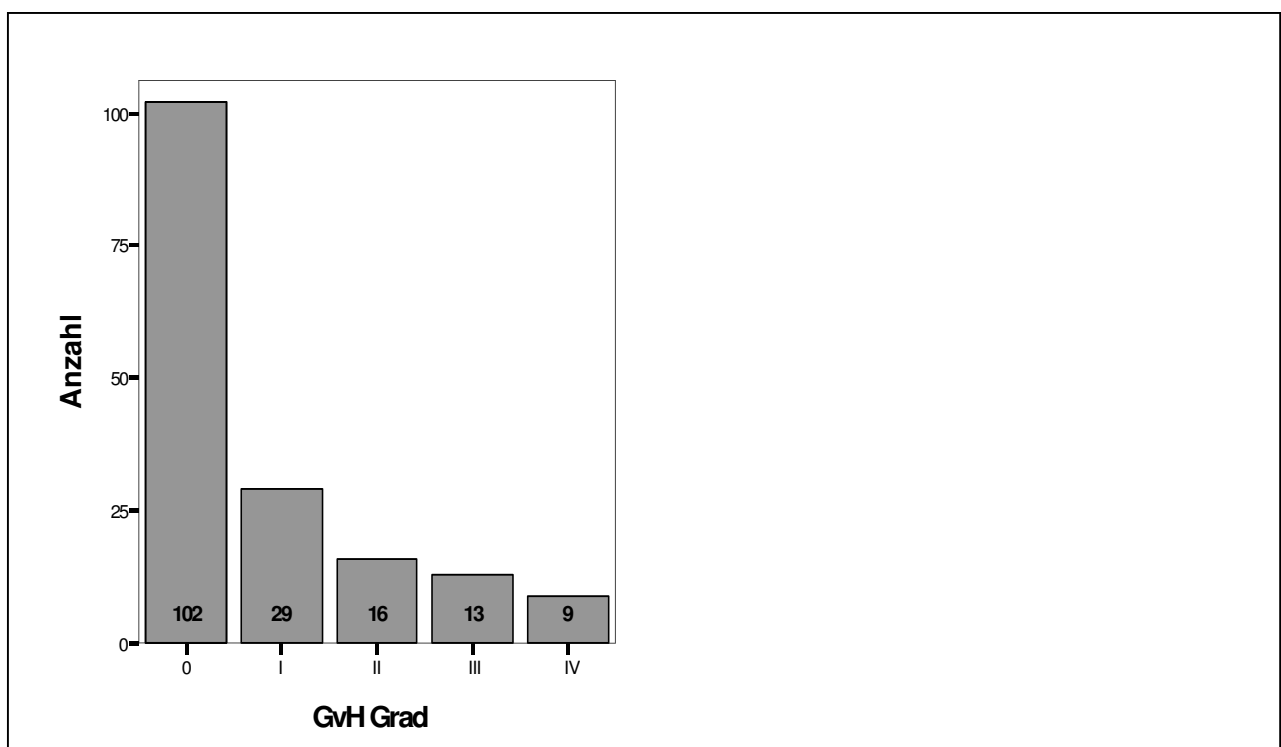


Abbildung 3: Verteilung hepatische GvHD

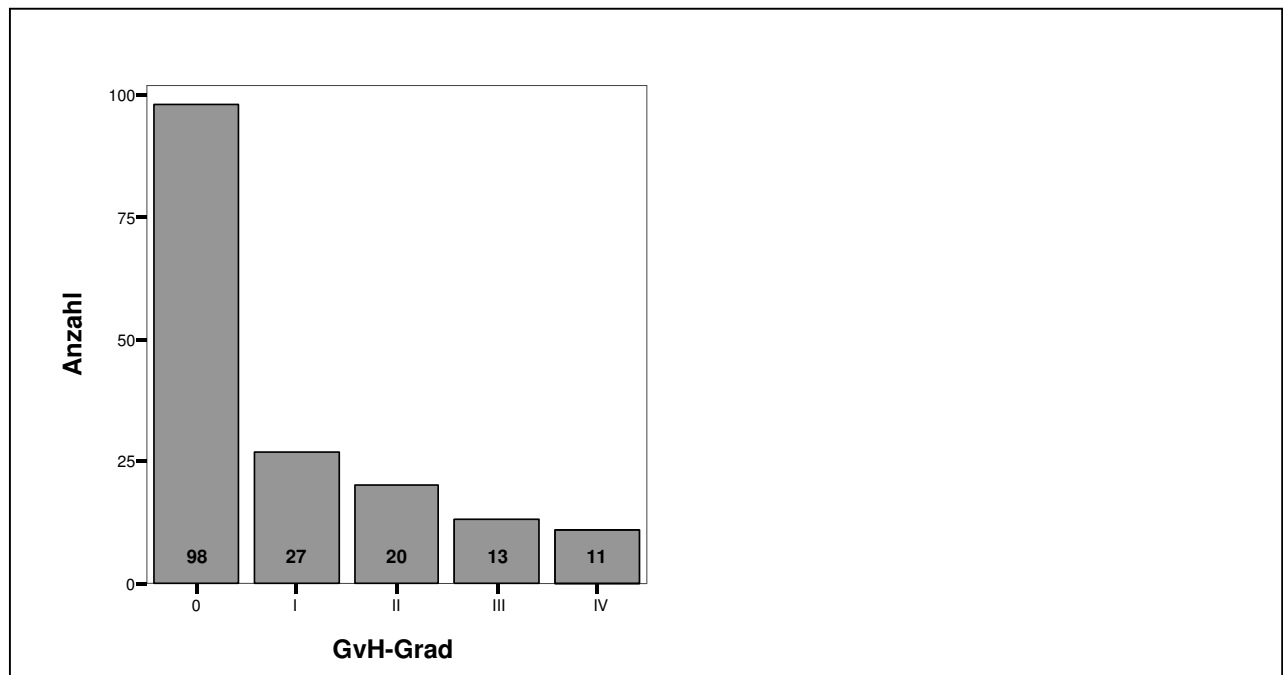


Abbildung 4: Verteilung intestinale GvHD

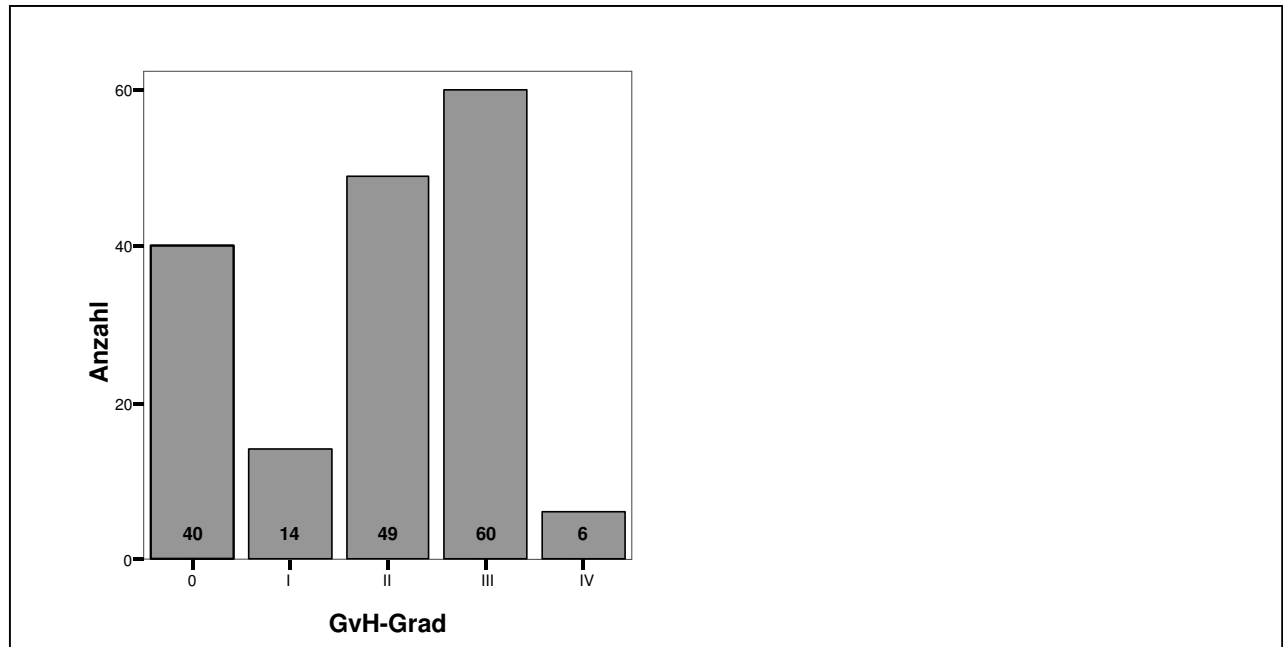


Abbildung 5: Verteilung kutane GvHD

3.2. Univariate Analyse der Risikofaktoren für die Entwicklung der GvHD

Im Rahmen der Auswertung wurden die Gruppe der an transplantationsbedingten Komplikationen verstorbenen (n=55) und die Gruppe der übrigen Patienten (n=114) gegenübergestellt. Zunächst wurden die Mittelwerte aller untersuchten laborchemischen Werte in beiden Gruppen mittels T-Test verglichen. Laborchemische Werte, bei denen sich auf einem Signifikanzniveau von 5% signifikante Unterschiede zeigten, wurden in einem weiteren Schritt für eine Überlebensanalyse mit Hilfe des Log-Rank Tests herangezogen.

3.2.1 CRP

Wir ermittelten jeweils den laborchemischen Wert des C-reaktiven Proteins am Tag 5, 10 und 15 nach Knochenmarkstransplantation, errechneten den Mittelwert sowie die Standardabweichung und verwendeten diese beiden Werte (Mittelwert = Schwellenwert 1, Mittelwert + Standardabweichung = Schwellenwert 2) als Grundlage für unsere Berechnungen. Zudem verglichen wir im Rahmen der Überlebenszeitanalysen die Überlebenskurven der Patienten aus der TRM Gruppe mit Hilfe des Log-Rank Tests. (Auf die selbe Art wurden die Auswertungen der weiteren innerhalb dieser Arbeit erhobenen Parameter durchgeführt.)

Hierbei ergab sich ein signifikanter Einfluss der Höhe des CRP auf das Gesamtüberleben: bei einem CRP Mittelwert von 35mg/dl (Schwellenwert 1) am Tag 5 nach Stammzelltransplantation ergab unsere Überlebensanalyse ein signifikant höheres Überleben bei Patienten, welche unterhalb eines CRP Wertes von 35mg/dl geblieben waren (68,2% vs. 46,0%, $p < 0,05$). Patienten mit einem CRP Wert von unter 80mg/dl (Schwellenwert 2) am Tag 5 nach Transplantation hatten ebenfalls eine signifikant höhere Überlebenswahrscheinlichkeit (65,1% vs. 32,5%, $p < 0,05$).

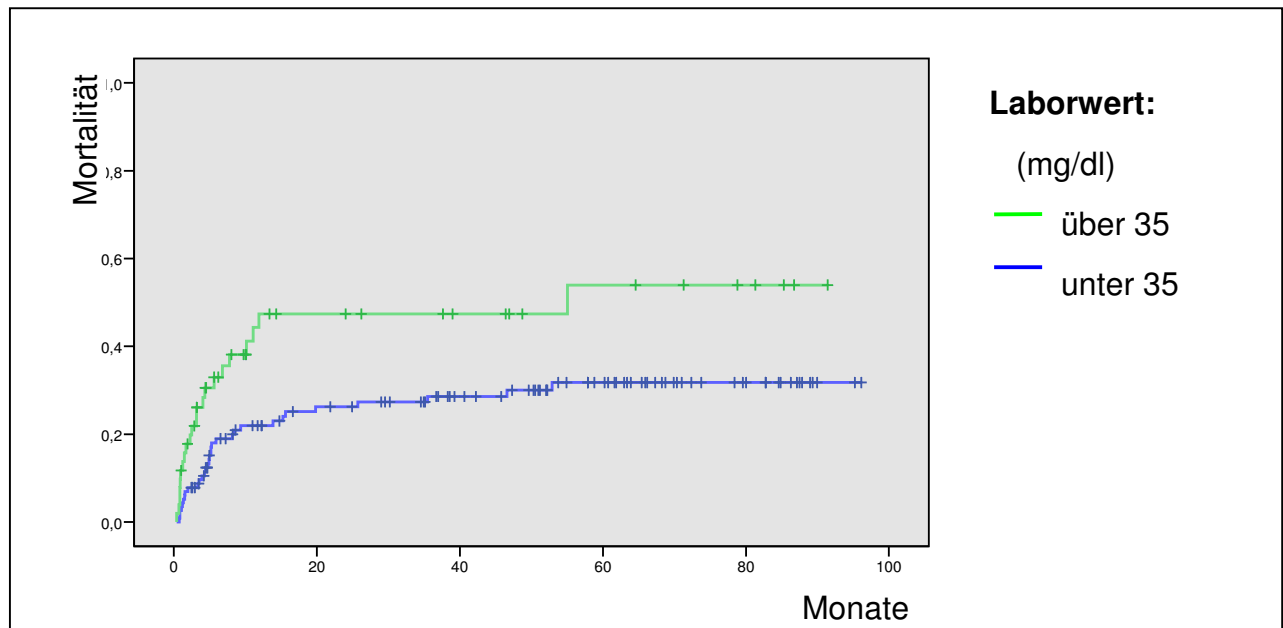


Abbildung 6a: CRP am Tag 5, Therapieassoziierte Mortalität (Schwellenwert 1)

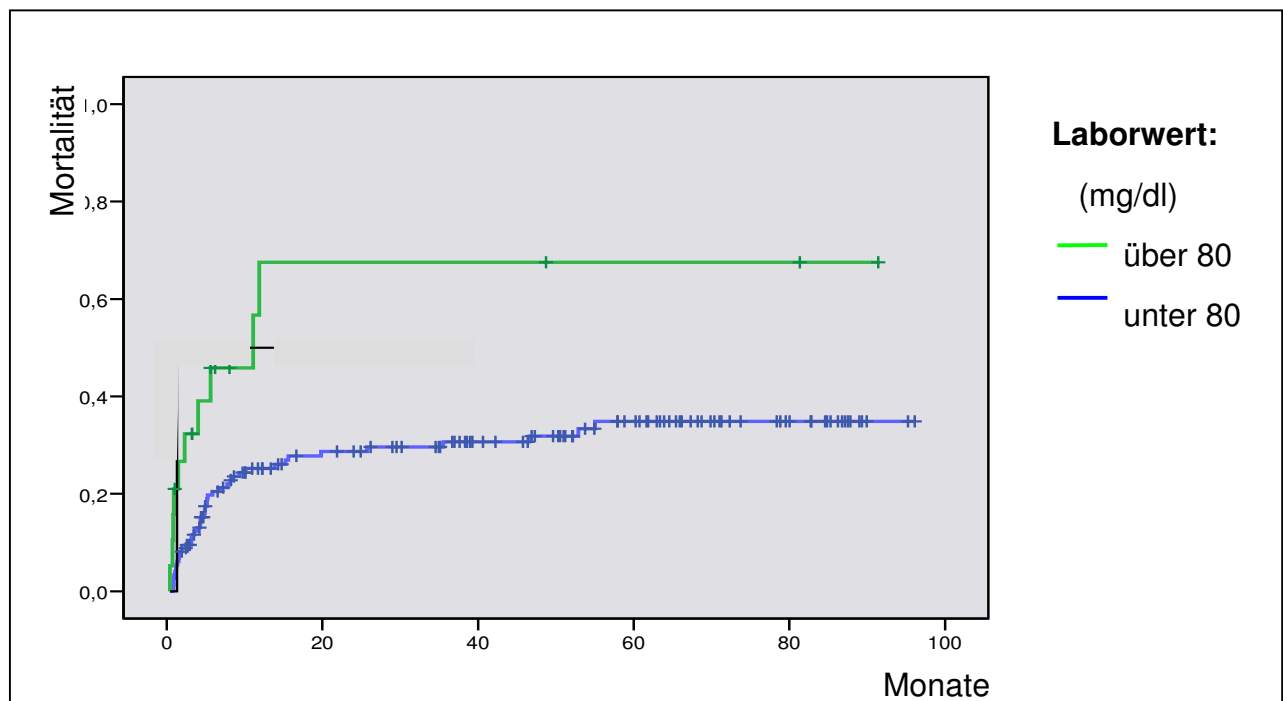


Abbildung 6b: CRP am Tag 5, Therapieassoziierte Mortalität (Schwellenwert 2)

Im Folgenden verglichen wir die kumulative TRM hinsichtlich des CRP-Werts an den Tagen 10 und 15 nach Transplantation. Auch hier zeigte sich eine signifikante Beeinflussung der Mortalität unserer Patienten durch die Höhe des CRP.

Parameter/ Schwellenwert	Laborwert (mg/dl)	Kumulatives Überleben	Signifikanz (p)
CRP/Tag 5			
Schwellenwert 1	35	68,2% vs. 46,0%	p<0,05
Schwellenwert 2	80	65,1% vs. 32,5%	p<0,05
CRP Tag 10			
Schwellenwert 1	60	70,2% vs. 47,9%	p<0,01
Schwellenwert 2	125	66,6% vs. 37,8%	p<0,01
CRP Tag 15			
Schwellenwert 1	60	72,5% vs. 43,6%	p<0,005
Schwellenwert 2	150	66,1% vs. 34,3%	p<0,003

Tab. 4: Überlebensanalyse CRP am Tag 5, 10 und 15

3.2.2 Fibrinogen

In weiteren Analysen mit dem laborchemischen Parameter Fibrinogen, den wir ebenfalls an den Tagen 5, 10 und 15 ermittelt hatten, zeigte sich zwar kein signifikanter Unterschied in den Überlebensanalysen, ein deutlicher Trend für einen Zusammenhang zwischen der Höhe des Fibrinogens und dem Auftreten der therapieassoziierten Mortalität war jedoch eindeutig zu erkennen. Bei einem Fibrinogenwert von 600mg/dl am Tag 10 nach Transplantation errechneten wir eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 69,5% vs. 44,8% (p<0,069).

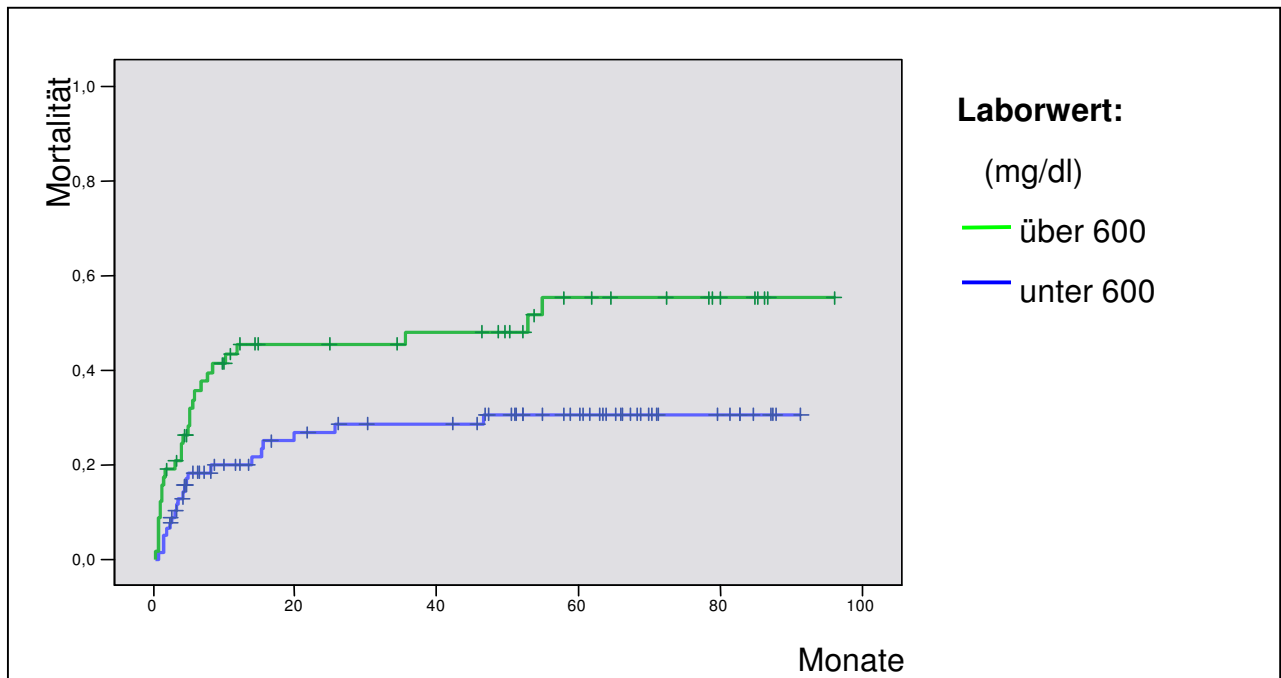


Abbildung 7: Fibrinogen am Tag 10, Therapieassoziierte Mortalität

3.2.3 CRP und Fibrinogen nach Cortisongabe

Des weiteren untersuchten wir die Aussagekraft des CRP sowie des Fibrinogen nach Gabe von Cortison als First-Line-Therapeutikum einer behandlungsbedürftigen GvHD, in Bezug auf eine möglicherweise erhöhte Überlebenswahrscheinlichkeit. Der Bestimmung beider Parameter am Tag der Cortisongabe sowie an den Tagen 1,4 und 7 nach Cortisongabe folgte mit Hilfe des Kaplan-Meier Tests erneut eine Analyse des sog. kumulativen Überlebens. Wie im Folgenden ausführlich dargestellt, zeigte sich dabei in – mit jeweils nur einer Ausnahme – allen Fällen eine signifikante, prognostische Relevanz für das Überleben unseres Patientenkollektivs.

Parameter/ Schwellenwert	Laborwert (mg/dl)	Kumulatives Überleben	Signifikanz
CRP am Tag der Cortisongabe			
Schwellenwert 1	75	65,4% vs. 44,0%	p<0,038
Schwellenwert 2	150	60,3% vs. 39,5%	p<0,042
CRP am Tag 1 nach Cortisongabe			
Schwellenwert 1	80	66,6% vs. 41,4%	p<0,02
Schwellenwert 2	170	60,1% vs. 40,9%	p<0,161
CRP am Tag 4 nach Cortisongabe			
Schwellenwert 1	30	67,0% vs. 38,3%	p<0,04
Schwellenwert 2	85	62,4% vs. 16,7%	p<0,003
CRP am Tag 7 nach Cortisongabe			
Schwellenwert 1	25	64,8% vs. 32,2%	p<0,050
Schwellenwert 2	75	63,4% vs. 0%	p<0,001

Tab. 5: Überlebensanalyse CRP nach Cortisongabe

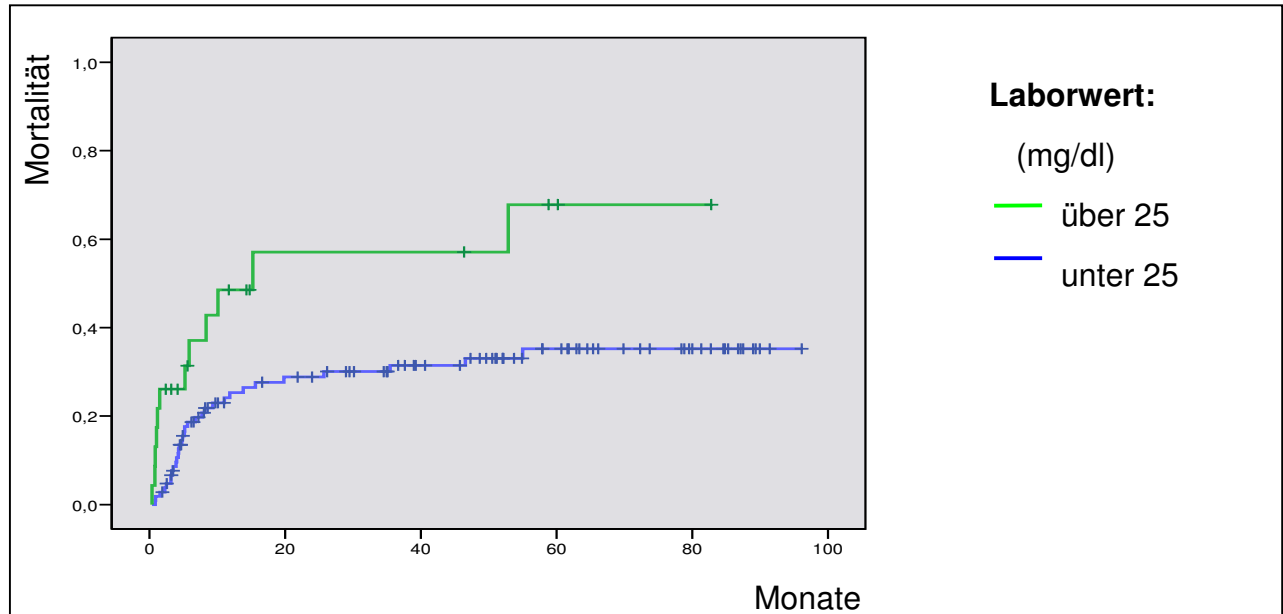


Abbildung 8a: CRP am Tag 7 nach Cortisongabe, Therapieassoziierte Mortalität

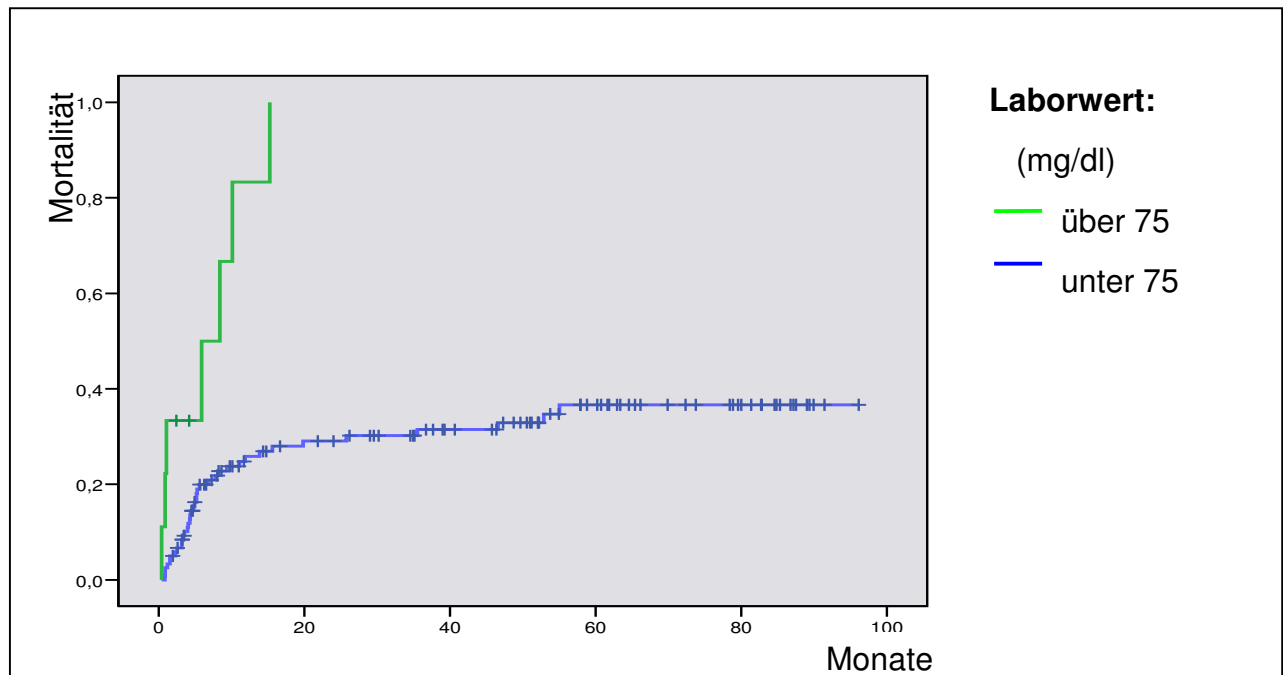


Abbildung 8b: CRP am Tag 7 nach Cortisongabe, Therapieassoziierte Mortalität

Parameter/ Schwellenwert	Laborwert (mg/dl)	Kumulatives Überleben	Signifikanz
Fibrinogen am Tag der Cortisongabe			
Schwellenwert 1	550	57,7% vs. 43,0%	p<0,020
Schwellenwert 2	750	55,2% vs. 32,0%	p<0,029
Fibrinogen am Tag 1 nach Cortisongabe			
Schwellenwert 1	540	65,8% vs. 36,3%	p<0,013
Schwellenwert 2	750	56,2% vs. 31,1%	p<0,059
Fibrinogen am Tag 4 nach Cortisongabe			
Schwellenwert 1	400	68,7% vs. 34,5%	p<0,016
Schwellenwert 2	580	57,0% vs. 38,9%	p<0,034
Fibrinogen am Tag 7 nach Cortisongabe			
Schwellenwert 1	330	67,3% vs. 45,1%	p<0,047
Schwellenwert 2	470	61,6% vs. 31,3%	p<0,001

Tab. 6: Überlebensanalyse Fibrinogen nach Cortisongabe

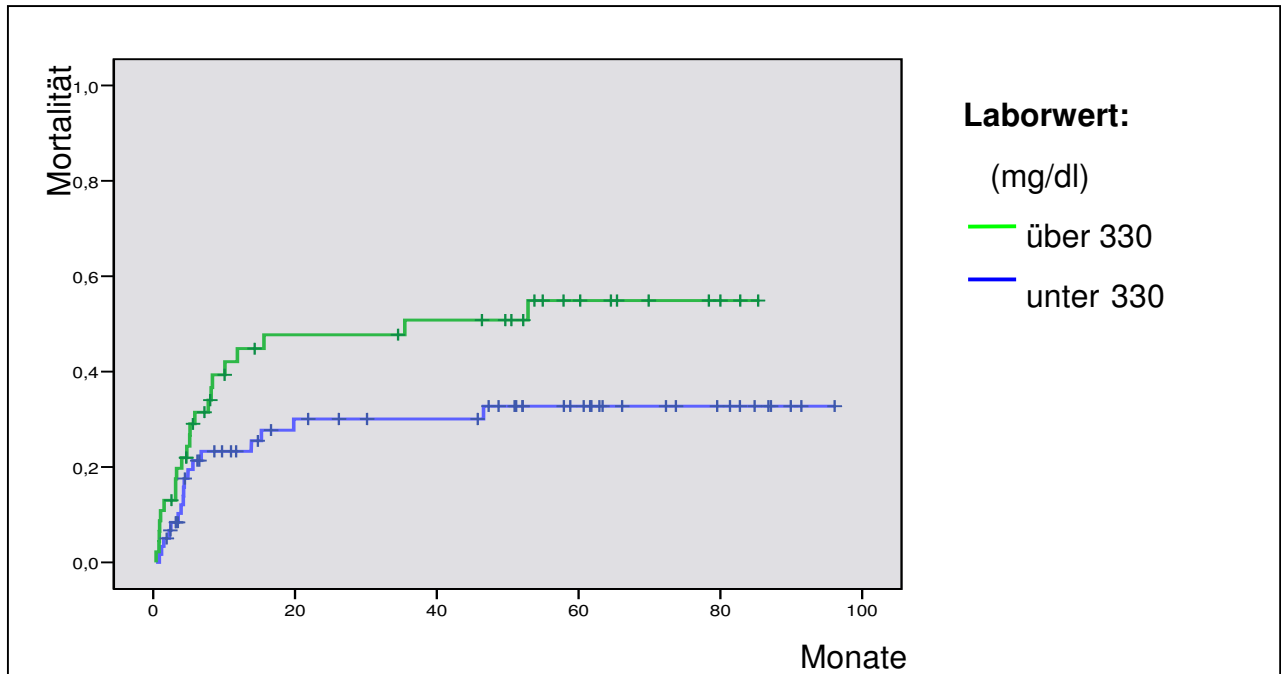


Abbildung 9a: Fibrinogen am Tag 7 nach Cortisongabe, Therapieassoziierte Mortalität

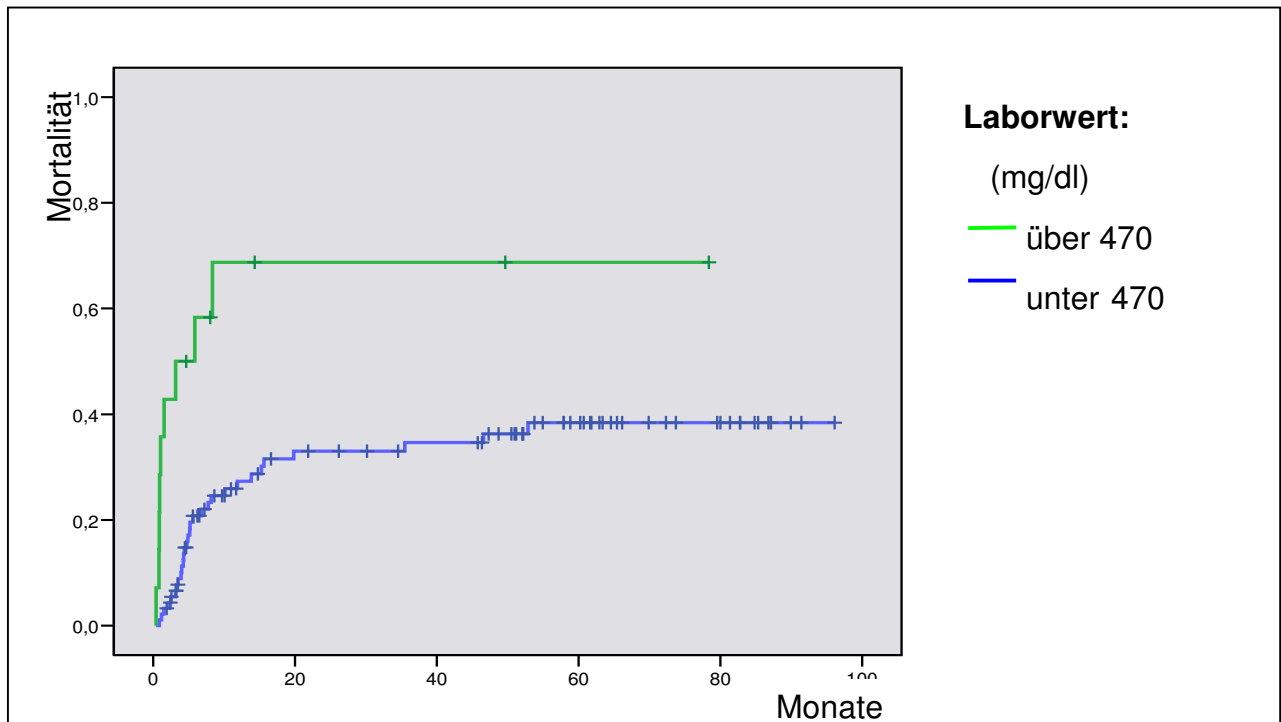


Abbildung 9b: Fibrinogen am Tag 7 nach Cortisongabe, Therapieassoziierte Mortalität

3.2.4 Bilirubin, hepatische, intestinale, kutane und Gesamt-GvHD

Die Höhe des Bilirubinwertes an den Tagen 5, 6, 7, 8, 9 und 10 nach Transplantation erbrachte in unserem Patientenkollektiv keinen prognostischen Vorteil. Der Grad der hepatischen GvHD – er wird aus der Höhe des Bilirubinwertes ermittelt – korrelierte jedoch hoch signifikant mit der Überlebenswahrscheinlichkeit der Patienten. Gleiches gilt für den Grad der intestinalen, kutanen sowie der Gesamt-GvHD.

Parameter/ Schwellenwert	Grad	Kumulatives Überleben	Signifikanz
GvHD hepatisch			
Schwellenwert 1	≤ I	75,1% vs. 13,1%	p<0,001
Schwellenwert 2	≤ II	69,0% vs. 7,3%	p<0,001
GvHD intestinal			
Schwellenwert 1	≤ I	76,0% vs. 16,9%	p<0,001
Schwellenwert 2	≤ II	68,0% vs. 14,9%	p<0,002
GvHD kutan			
Schwellenwert 1	≤ II	67,9% vs. 52,8%	p<0,09
Schwellenwert 2	≤ III	64,3% vs. 0%	p<0,001
GvHD Gesamt			
Schwellenwert 1	≤ II	75,9% vs. 0%	p<0,001
Schwellenwert 2	≤ III	67,9% vs. 0%	p<0,001

Tab. 7: Überlebensanalyse nach GvHD-Grad

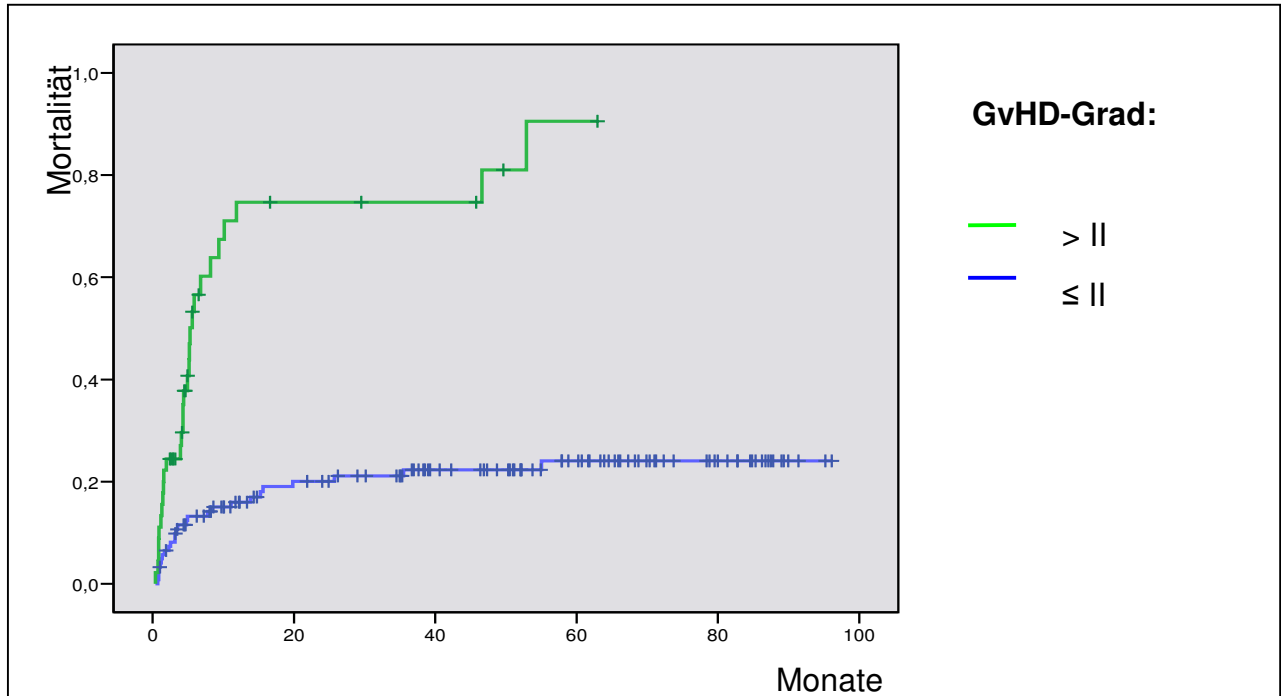


Abbildung 10a: Gesamt-GvHD Grad II, Therapieassoziierte Mortalität

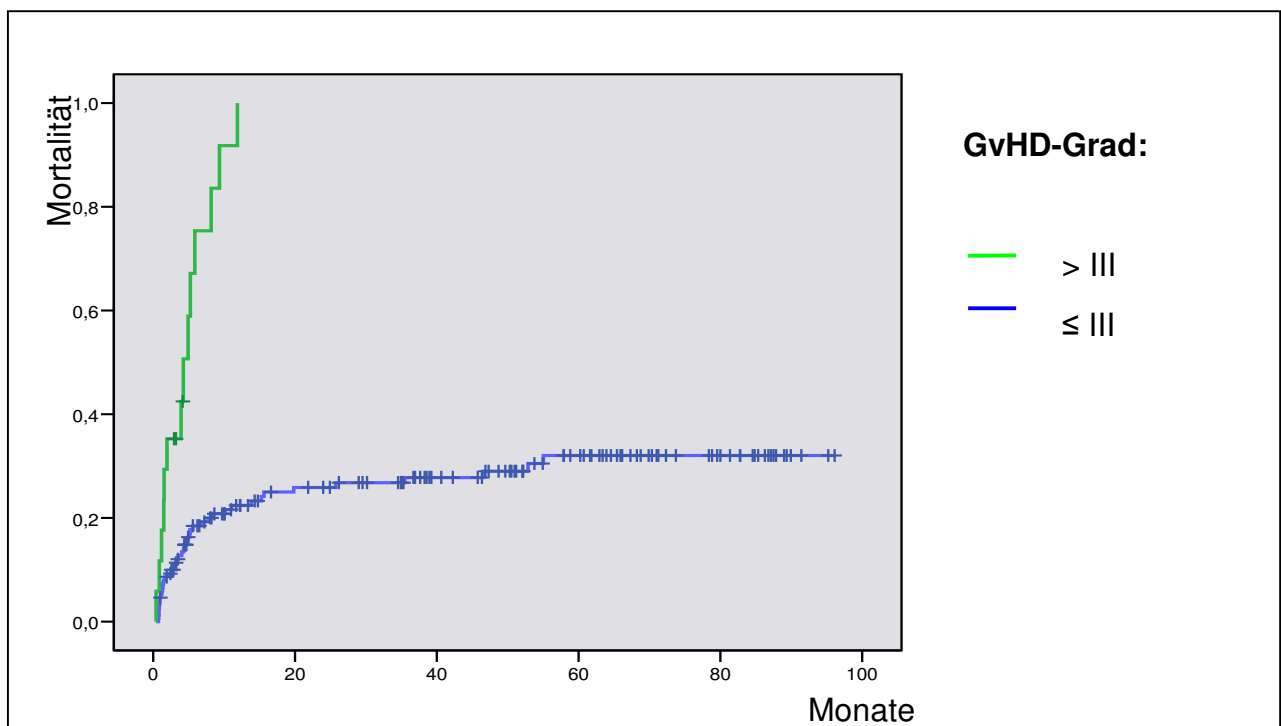


Abbildung 10b: Gesamt-GvHD Grad III, Therapieassoziierte Mortalität

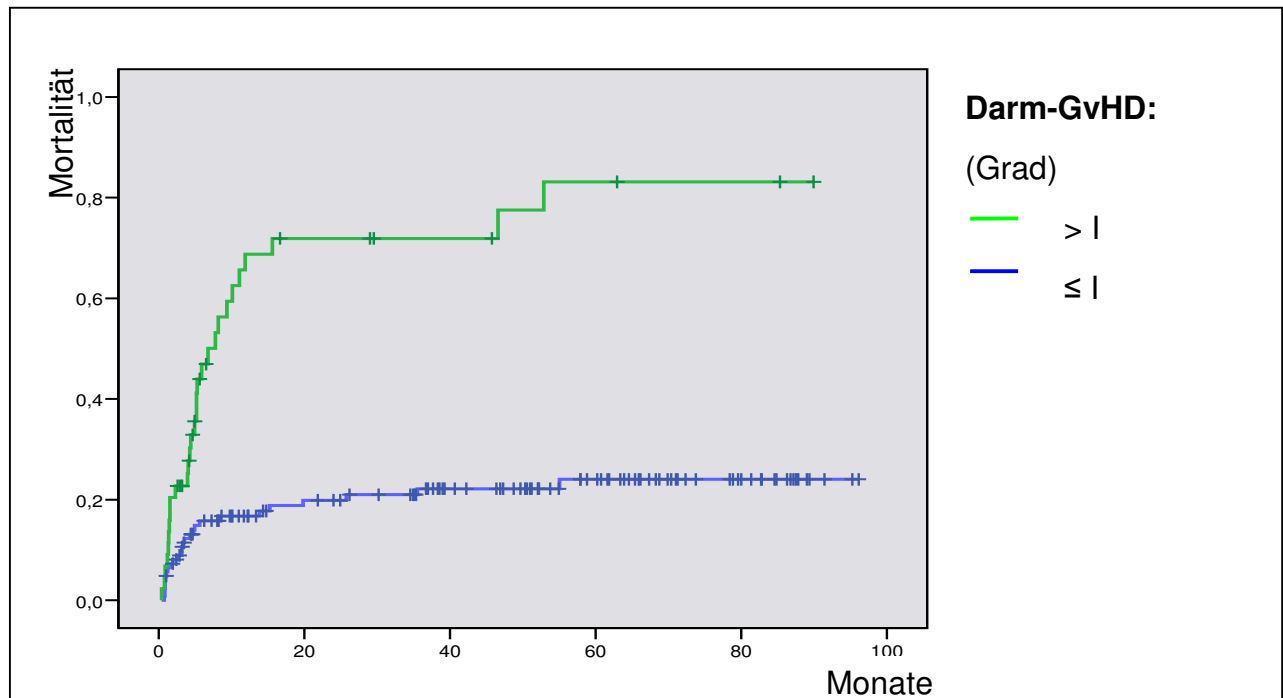


Abbildung 10c: Intestinale GvHD Grad I, Therapieassoziierte Mortalität

3.2.5 Harnstoff, Pseudocholinesterase, Mucositis

Der laborchemische Minimalwert der Pseudocholinesterase an den Tagen 5 bis 10 nach Transplantation konnte in unseren Analysen ebenso wenig als Risikofaktor für eine erhöhte Mortalität identifiziert werden wie im gleichen Zeitraum der Maximalwert des Harnstoffs. Die Ausprägung der Mucositis als Ausdruck der GvHD bzw. der Schädigung durch die Konditionierung hatte in unserem Patientenkollektiv keinen nachweisbaren Einfluss auf die Mortalität.

3.2.6 Cortisondosis

Wie erwartet korrelierte die Cortisondosis als First-Line-Therapeutikum der GvHD mit der Prognose unserer Patienten. Wurden einem Patienten im Rahmen der GvH-Therapie mehr als 2mg/kg KG Cortison verabreicht, so lag seine Überlebenswahrscheinlichkeit bei 26,6%, bei mehr als 3,5mg/kg KG Cortison bei 33,0%. Benötigte

der Patient jedoch nur 1,5mg/kg KG oder konnte auf Cortison ganz verzichtet werden, verbesserte sich seine Prognose deutlich auf 51,1% bzw. 84,5% ($p < 0,006$).

Cortisondosis (mg/kg KG)	Kumulat. Überleben	Signifikanz
1,5	77,9% vs. 51,0%	$p < 0,004$
2	68,7% vs. 26,6%	$p < 0,000$
3,5	66,5% vs. 33,0%	$p < 0,000$

Tab. 8: Überlebensanalyse nach Cortisondosis

3.2.7 Fieber

Ähnliche Ergebnisse erhielten wir bei der Variablen Fieber. Während Patienten, die kein Fieber entwickelten eine Überlebenswahrscheinlichkeit von 70,1% hatten, sank diese bei mehr als einem Fiebertag auf 36,4%, bei mehr als 2,5 Fiebertage sogar auf 27,5%. Hierbei wurde eine statistische Signifikanz erreicht. ($p < 0,001$).

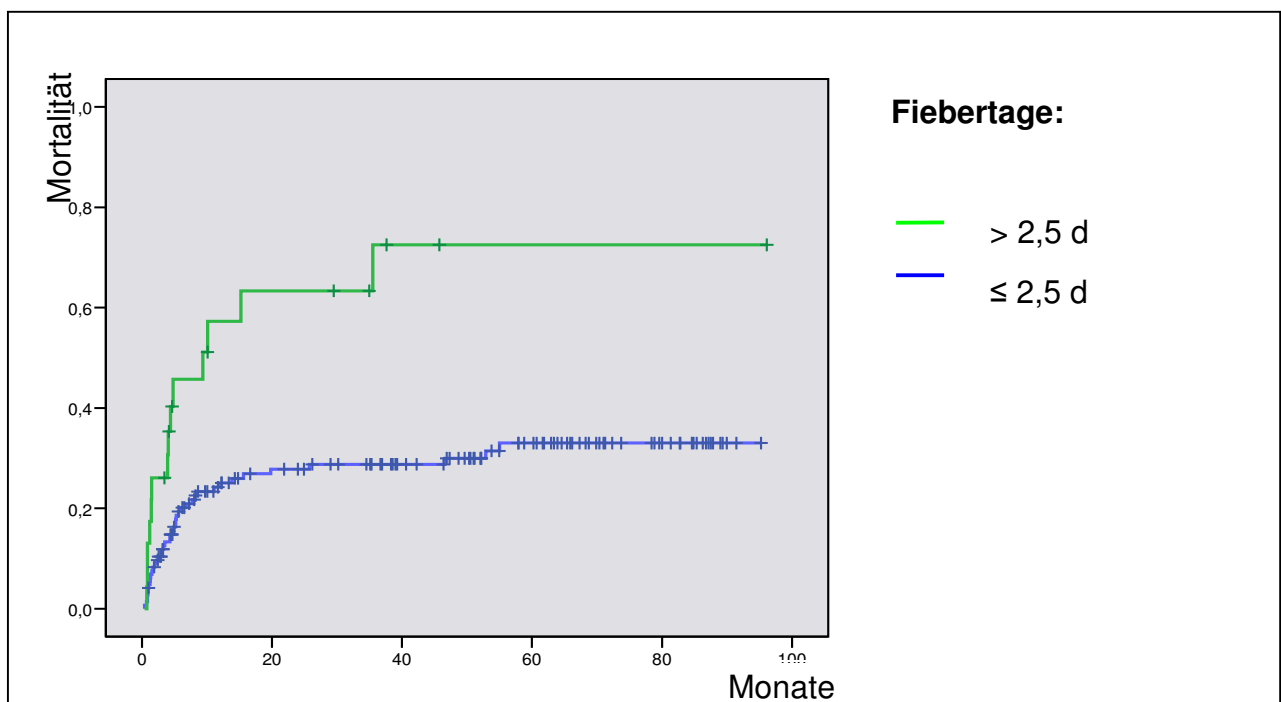


Abbildung 11: Fiebertage, Therapieassoziierte Mortalität

3.2.8 NOD2-Typus

Im Rahmen der univariaten Analysen untersuchten wir zudem den Einfluss von Mutationen in den NOD2-Genen – den Single-Nucleotid-Polymorphismen - auf die transplantationsassoziierte Mortalität in unserem Patientenkollektiv. Von den 169 in diese Arbeit eingeschlossenen Patienten konnte bei 161 Patienten-Spender-Paaren (95,3%) der entsprechende NOD2-Status ermittelt und in die Überlebenszeitanalysen mit einbezogen werden. Dieser ergab für Patienten mit einer Mutation im SNP 8 bzw. für Patienten mit einer Spendermutation im SNP 13 ($n=30$, 18,6%) im Vergleich zum restlichen Patientenkollektiv eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit, an einer transplantationsassoziierten Komplikation zu versterben (67,4% vs. 36,9%) ($p < 0,001$).

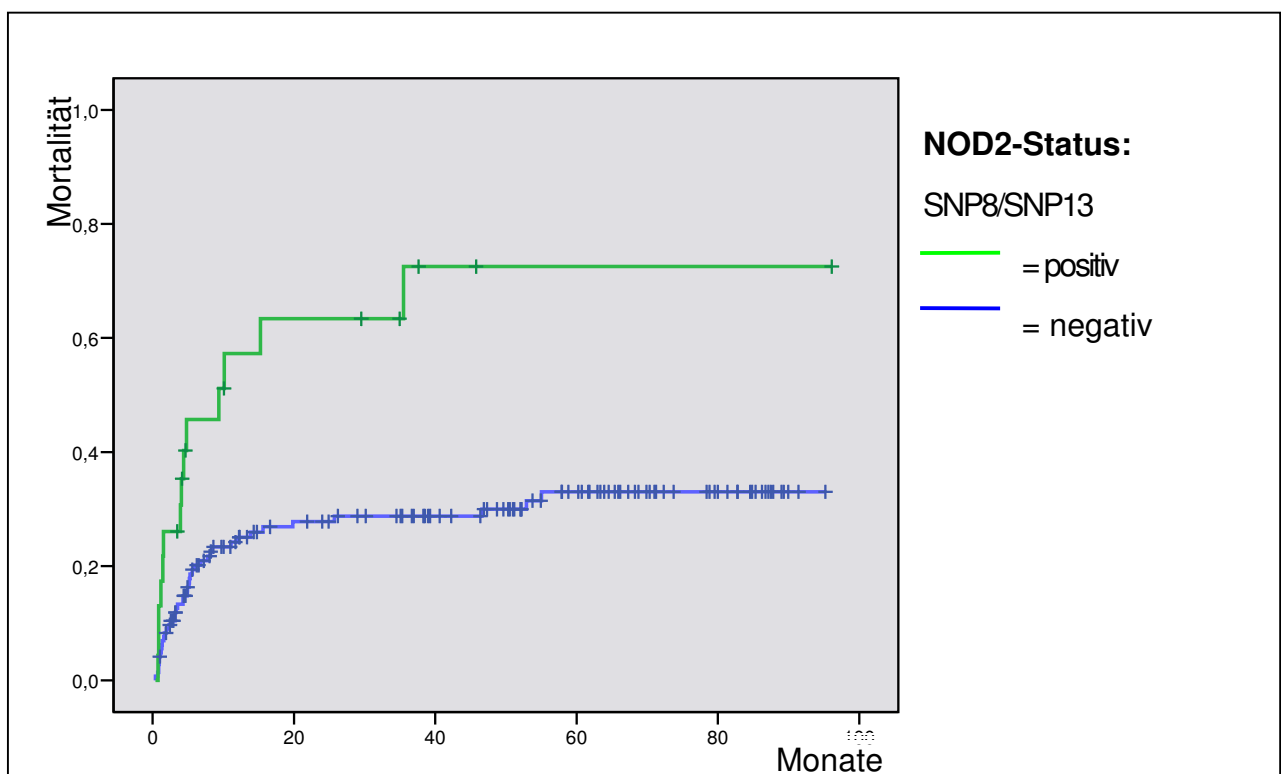


Abbildung 12: NOD2-Status, Therapieassoziierte Mortalität

3.2.9 Infektionen

Während der neutropenischen Phase nach SZT traten bei 89 (52,9 %) unserer Patienten Infektionen auf. Dabei handelte es sich in 63 (43,8%) Fällen um bakterielle, in 53 (36,8%) Fällen um virale und in 28 (19,4%) Fällen um fungale Erreger, wobei bei einigen Patienten gleichzeitig verschiedene Erreger nachgewiesen werden konnten. Tabelle 9 gibt einen Überblick über Art und Häufigkeit der isolierten Erreger:

Erreger	(n) absolut	(%)relativ	(%)relativ
Bakterien	63	43,8	100
Staphylococcen	21	14,6	33,3
gram ⁺ Kokken (n.n. spezifiziert)	9	6,24	14,3
Enterococcen	8	5,6	12,7
Streptococcen	7	4,9	11,1
E.coli	4	2,8	6,3
Citrobacter freundii	3	2,1	4,8
gram ⁺ Stäbchen (n.n. spezifiziert)	3	2,1	4,8
gram ⁻ Stäbchen (n.n. spezifiziert)	2	1,4	3,2
Klebsiellen	1	0,7	1,6
Proteus mirabilis	1	0,7	1,6
Aziznobacter	1	0,7	1,6
Saccharomyces cerevisiae	1	0,7	1,6
Enterobacter cloacae	1	0,7	1,6
Pseudomonas aeruginosa	1	0,7	1,6

Viren	53	36,8	100
Adenovirus	22	15,3	41,5
RS-Virus	8	5,6	15,1
CMV	7	4,9	13,2
HHV6	6	4,2	11,3
HSV	4	2,8	7,5
Influenzavirus	2	1,4	3,8
Parvo-B19	2	1,4	3,8
EBV	2	1,4	3,8
Rotavirus	1	0,7	1,9
Pilze	28	19,4	100
Candida albicans	20	13,9	71,4
Candida globata	3	2,1	10,7
Candida famata	1	0,7	3,5
Candida tropica	1	0,7	3,5
Aspergillus species	3	2,1	10,7
	144	100	

Tab. 9: Infektionserreger und Häufigkeit während der neutropenischen Phase

In der anschließenden univariaten Analyse zeigte sich bei Patienten, welche während der neutropenischen Phase eine Infektion erlitten hatten, eine minimal, jedoch nicht signifikant erhöhte transplantationsassoziierte Mortalität. Wie in der folgenden Tabelle ersichtlich, hatte das Erregerspektrum dabei keinerlei Einfluss auf die TRM.

	Kumulatives Überleben	Signifikanz (p)
Infektion (ja/nein)	58,8 vs. 65,2%	p<0,172
Bakterielle Infektion (ja/nein)	59,9 vs. 62,9%	p<0,431
Virale Infektion (ja/nein)	59,1 vs. 63,1%	p<0,553
Fungale Infektion (ja/nein)	61,4 vs. 62,4%	p<0,555

Tab. 10: Überlebensanalyse: Infektionen während der neutropenischen Phase

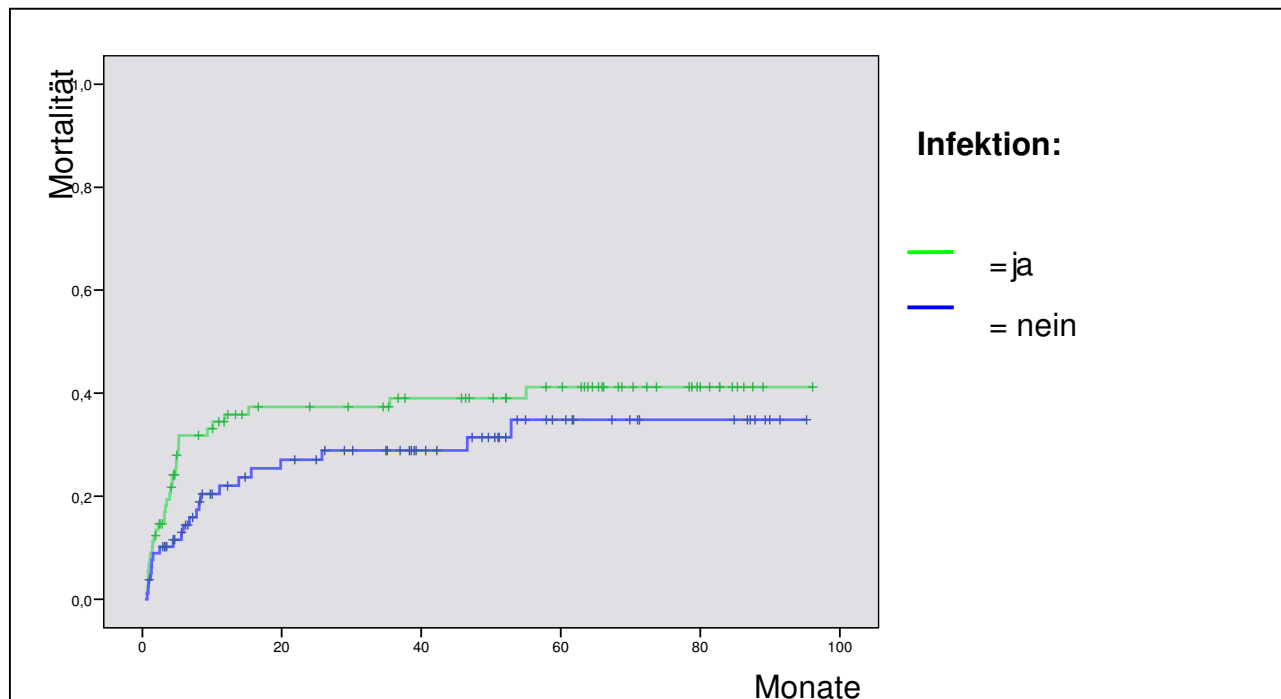


Abbildung 13: Infektionen während der neutropenischen Phase,
Therapieassoziierte Mortalität

3.3 Multivariate Analyse der Risikofaktoren für das Gesamtüberleben

Parameter, die in der vorab durchgeführten univariaten Analyse die Überlebensrate des Patientenkollektivs signifikant beeinflusst hatten, wurden in das Modell der Cox-Regression eingeschlossen.

Diese schrittweise durchgeführte Cox-Regression auf die Beeinflussung der TRM durch vor dem Auftreten einer GvHD erhobene Parameter erfolgte mit folgenden unabhängigen Variablen: Alter >45 Jahre, Donortyp, Stadium der Erkrankung bei Transplantation, CRP >60mg/dl am Tag 10 nach SZT, Fieber >2,5 Tage in der neutropenischen Phase sowie der NOD2-Status (Recipient SNP8 positiv und/oder Donor SNP 13 positiv). Daraus ergab sich ein Endmodell mit den signifikanten Prädiktoren Alter >45 Jahre, CRP >60mg/dl am Tag 10 nach SZT, Fieber >2,5 Tage bis zum Erreichen des Take sowie die NOD2-Mutation.

Risikofaktor	HR	95% Konfidenzinterv.	Signifikanz (p)
Alter >45a	2,2	1,2 – 4,0	0,015
CRP > 60mg/dl d 10	2,4	1,3 – 4,5	0,005
Fiebertage > 2,5d	4,6	2,3 – 8,7	0,000
NOD2-Mutation	3,9	1,9 – 7,8	0,000

Tab. 11: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für TRM aus Parametern, die vor dem Auftreten einer GvHD erhoben wurden

Betrachtet man im Rahmen dieser multivariaten Analyse nun das Gesamtüberleben, so zeigte sich neben den drei Variablen (CRP >60mg/dl d10, Fiebertage >2,5 und NOD2-Mutation) das Krankheitsstadium zum Zeitpunkt der Transplantation als weiterer unabhängiger Faktor ($p < 0,009$). Das Alter hingegen spielte keine Rolle mehr.

Nun galt es, aus den in der multivariaten Analyse errechneten Parametern einen Risikoscore für den Zeitraum vor dem Auftreten einer GvHD zu entwickeln, mit dessen Hilfe eine individuellere Therapie der Patienten in dieser Phase ermöglicht werden soll (siehe 1.6). Folglich bildeten wir aus den drei oben genannten Variablen CRP >60mg/dl am Tag 10 nach SZT, Anzahl der Fiebertage >2,5 bis zum Erreichen des Take sowie Mutation im NOD2-Gen einen HIGH-RISK-Score I vor dem Auftreten einer GvHD. Darin wurde für jeden Risikofaktor ein Punkt vergeben. Somit erhielten Patienten mit dem

höchsten Risiko drei, Patienten mit dem niedrigsten Risiko null Punkte. Die Verteilung unseres Patientenkollektivs in diesem Risiko-Score zeigte einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und den im Score zusammengefassten unabhängigen Risikofaktoren und wird in der folgenden Abbildung graphisch dargestellt.

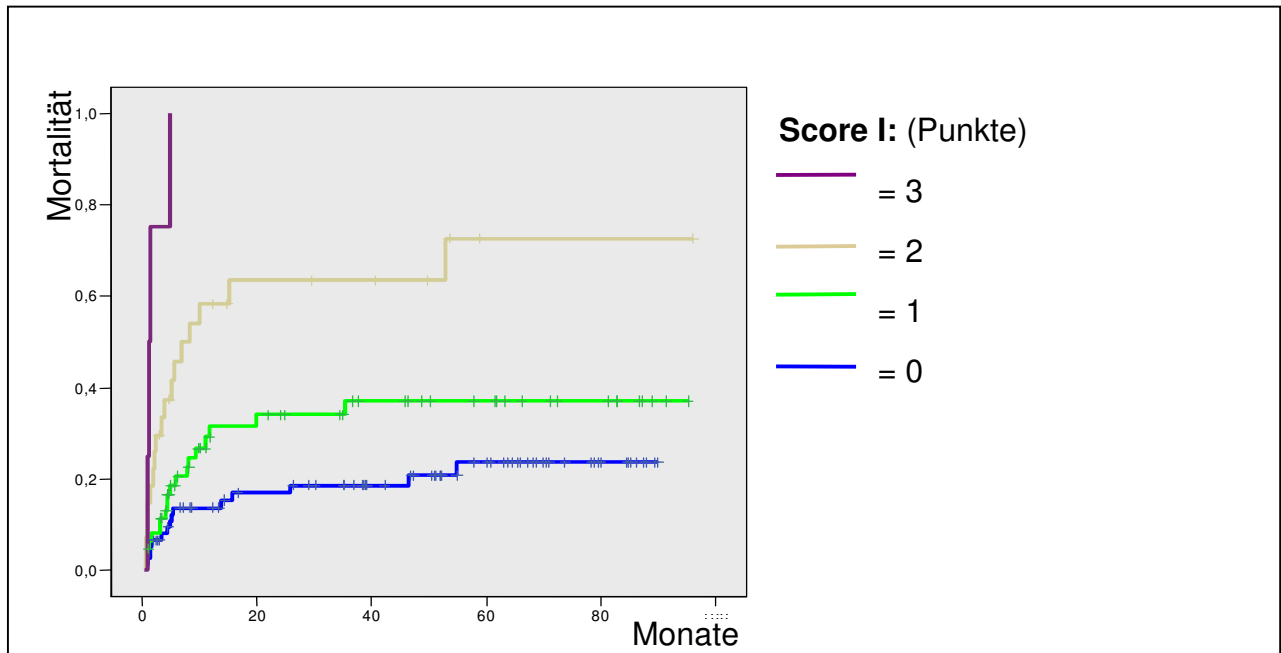


Abbildung 14: TRM entsprechend HIGH-RISK-Score I vor GvHD (nach Punkten 0-3)

Anschließend untersuchten wir mit Hilfe einer Kreuztabelle den Zusammenhang zwischen der im HIGH-RISK-Score I erlangten Anzahl an Punkten und dem später entwickelten GvHD-Grad.

Scorepunkte	GvHD-Grad I-II (%)	GvHD-Grad III-IV (%)
0	84,2	15,8
1	75,8	24,2
2	48,1	51,9
3	0	100

Tab. 12: GvHD-Grad entsprechend HIGH-RISK-Score I

In eine weitere Cox-Regression auf die Beeinflussung der TRM *nach* dem Auftreten einer GvHD wurden folgende Parameter mit eingeschlossen: Alter >45 Jahre, Donortyp, Stadium der Erkrankung bei Transplantation, NOD2-Mutation, Darm-GvH > I, CRP an den Tagen 0, 1, 4 und 7 sowie Fibrinogen am Tag 4 nach Cortisontherapie. Unterteilt in die Tage 0, 1, 4 und 7 nach Auftreten der GvHD ergaben sich hierbei folgende unabhängige Parameter:

Risikofaktoren	HR	95%Konfidenzinterv.	Signifikanz (p)
CRP >150mg/dl d0	2,6	2,3 - 9,9	0,015
NOD2-Mutation	3,0	1,5 - 6,1	0,002
Darm-GvHD > I	4,8	2,3 - 9,9	0,000

Tab. 13: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für TRM aus Parametern, die bei Auftreten der GVHD erhoben wurden.

Risikofaktoren	HR	95%Konfidenzinterv.	Signifikanz (p)
FBG > 580mg/dl d4	2,9	1,1 - 7,3	0,030
NOD2-Mutation	3,6	1,6 - 2,9	0,001
CRP > 85mg/dl d4	2,5	0,9 - 6,9	0,067
Darm-GvHD > I	4,6	2,0 - 10,0	0,000

Tab. 14: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für TRM aus Parametern, die am Tag 4 nach Auftreten der GvHD erhoben wurden.

Risikofaktoren	HR	95%Konfidenzinterv.	Signifikanz (p)
CRP > 75mg/dl d7	4,5	1,3 - 15,0	0,015
Darm-GvHD >I	4,7	2,2 - 10,5	0,000
NOD2-Mutation	2,4	1,0 - 5,5	0,033

Tab.15: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für TRM aus Parametern, die am Tag 7 nach Auftreten der GvH erhoben wurden.

Zusätzlich bildeten wir unter dem Namen „Combined CRP d0/4“ eine weitere Variable. Darin eingeschlossen wurden alle Patienten aus dem Kollektiv, welche am Tag der Cortisongabe ein CRP >75mg/dl und/oder am Tag 4 nach Cortisongabe ein CRP >30mg/dl hatten. Diese beiden CRP-Levels wurden zuvor bereits in der univariaten Analyse als Risikofaktoren für die Entwicklung von therapieassoziierten Komplikationen und TRM identifiziert (siehe 3.2.3), und nun in einer Variable zusammengefasst

In der anschließenden multivariaten Analyse unter Einbeziehung der neu gebildeten Variable „Combined CRP d0/4 sowie der Variablen Alter >45 Jahre, Stadium der Erkrankung bei Transplantation, Donortyp, NOD2-Mutation sowie Darm-GvHD >I ergaben sich hierbei folgende unabhängige Parameter:

Risikofaktoren	HR	95%Konfidenzinterv.	Signifikanz (p)
Combined CRP d0/4	4,1	1,9 – 8,9	0,000
Darm-GvHD >I	5,2	2,4 - 11,1	0,000
NOD2-Mutation	4,1	1,9 – 8,6	0,006

Tab. 16: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für TRM während GvHD

Diese drei Parameter – ein hoher CRP-Wert im Rahmen der Combined CRP d0/4 Variable, eine schwere Darm-GvHD sowie eine Mutation im NOD2-Gen gelten somit als unabhängige Risikofaktoren für eine TRM. Sie bildeten die Grundlage für die Entwicklung eines HIGH-RISK-Scores II für den Zeitraum während des Auftretens einer GvHD. Darin wurde wiederum für jeden der drei Risikofaktoren jeweils ein Punkt vergeben, so dass Patienten mit dem niedrigsten Risiko 0 Punkte, Patienten mit dem höchsten Risiko 3 Punkte erhielten. Es zeigte sich abermals eine hochsignifikante Übereinstimmung zwischen dem Auftreten der TRM und diesem Risikoscore ($p < 0,000$). In Abbildung 15 ist die Entwicklung der therapieassoziierten Mortalität in den nach HIGH-RISK-Score II gebildeten Gruppen zusammenfassend dargestellt:

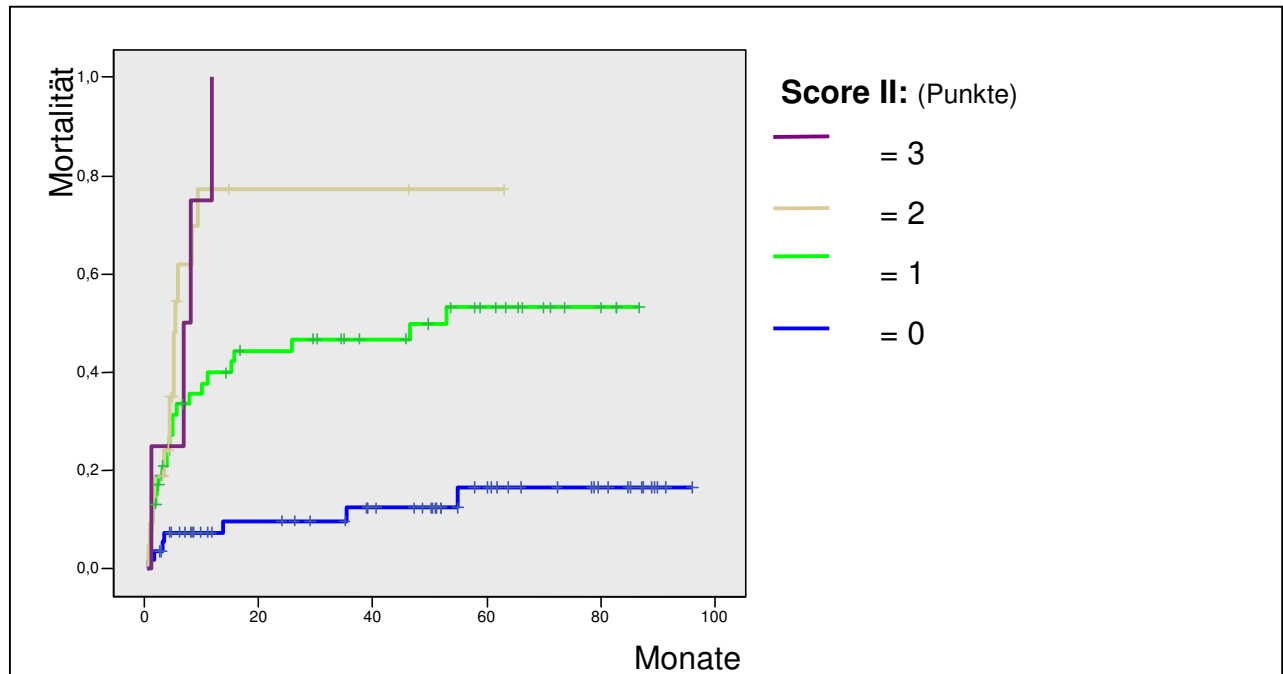


Abbildung 15: TRM entsprechend HIGH-RISK-Score II während GvHD (nach Punkten)

4 Diskussion

Die Ergebnisse der vorliegenden Dissertation demonstrieren erneut, dass die nach einer allogenen Stammzelltransplantation auftretende Graft-versus-Host-Erkrankung zu den stärksten negativen Einflussfaktoren auf die Überlebenszeit der Patienten zählt (Pasquini 2008). Wie in zahlreichen anderen Studien wurde auch in dieser Arbeit zunächst das Ausmaß der GvHD gemäß der von Glucksberg aufgestellten Stadien dokumentiert (Glucksberg et al. 1974). Demnach entwickelten 83% unserer Patienten eine GvH-Reaktion Grad I-IV, davon 27% eine schwere GvHD (Grad III-IV). Diese war mit einer Mortalitätsrate von 76% verbunden. Im Vergleich dazu betrug die Mortalitätsrate bei einer GvHD Grad I-II lediglich 10%. Zugleich wurde bei 76,3% der Patienten eine kutane, bei 42,0% eine intestinale und bei 39,6% eine hepatische GvHD dokumentiert. Insgesamt verstarben bis zu Beginn der Auswertungen 55 Patienten (61,8% aller Todesfälle) an transplantationsassoziierten Komplikationen, welche sehr häufig Folge einer ausgeprägten GvHD waren. Diese Zahlen sind vergleichbar mit den Ergebnissen bereits publizierter Arbeiten (Alyea et al. 2002, Wojnar et al. 2006, Dahlke et al. 2006) und verdeutlichen, dass es neben dem Verständnis um die immunologischen Prozesse der GvHD nicht zuletzt auch der Analyse von Risikofaktoren und -konstellationen bedarf, um eine Reduktion von schweren Komplikationen und somit auch der hohen Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation erreichen zu können.

4.1 „Klassische“ Risikofaktoren

Da sich diese Arbeit vor allem der Identifizierung laborchemischer Risikofaktoren für das Auftreten einer behandlungsbedürftigen GvHD widmet, wurden bei der Datenanalyse nur wenige der unter 1.6 genannten und in zahlreichen vorangegangenen Untersuchungen beschriebenen „klassischen“ Risikofaktoren berücksichtigt. In der multivariaten Analyse konnten jedoch ein Patientenalter >45 Jahre sowie ein fortgeschrittenes Tumorstadium zum Zeitpunkt der Transplantation erneut als unabhängige Risikofaktoren der GvHD sowie der transplantationsassoziierten Mortalität nachgewiesen werden. Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit entsprechenden Arbeiten aus den vergangenen Jahren. Nach Alyea et al. beeinflussen die beiden genannten Faktoren das Gesamtüberleben sogar mit am Stärksten (Nash et al. 1992, Bacigalupo et al. 1993, Alyea et al. 2002, Adams et al. 2004).

Der Spendertyp – sogenannter Matched Unrelated Donor (URD) bzw. Matched Sibling Donor - hingegen zeigte in unserer multivariaten Analyse keinen signifikanten Einfluss auf das Gesamtüberleben unserer Patienten. Dies entspricht den Ergebnissen aktueller

Studien (Dahlke et al. 2006, Hegenbart et al. 2006) und kann einerseits durch die intensivierte, immunsuppressive Prophylaxe bei unverwandter Transplantation erklärt werden. Trotz vergleichbarem Outcome berichten einige Autoren jedoch von einem signifikant erhöhten Auftreten einer akuten und chronischen GvHD (Saarinen-Pihkala et al. 2001, Alyea et al. 2002, Wojnar et al. 2006) sowie einer erhöhten Rate an opportunistischen Infektionen – speziell CMV-Infektionen - nach Transplantation mit einem Matched Unrelated Donor (Uzunel et al. 2006). Dies wird in erster Linie auf Mikro- und Makro-HLA-Unterschiede zwischen Spender und Empfänger zurückgeführt.

4.2 Pseudocholinesterase, Bilirubin

Erstaunlicherweise konnte im Rahmen dieser Arbeit die von Bacigalupo bereits 2001 beschriebene Bedeutung der Pseudocholinesterase als früher und sensibler Marker der Graft-versus-Host Erkrankung sowie der TRM nicht bekräftigt werden (Bacigalupo et al. 2001, Sormani et al. 2003). Nach Auswertung der Pseudocholinesterasewerte unserer Patienten an den Tagen 5 - 10 nach SZT ergab sich dabei in der univariaten Analyse kein statistischer Zusammenhang ($p < 0,143$). In der von Bacigalupo publizierten Arbeit konnte hingegen nachgewiesen werden, dass Patienten mit einer niedrigen Pseudocholinesterase eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit für die Entwicklung einer GvHD hatten. Ähnliches galt auch für die TRM. Die höchste statistische Signifikanz wurde dabei an den Tagen 50 und 100, ein signifikanter Zusammenhang jedoch schon ab dem Tag 7 nach Stammzelltransplantation erreicht. Eine mögliche Ursache für das abweichende Ergebnis in unserem Patientenkollektiv könnte ein geringeres Ausmaß der Leberzellschädigung als Folge der in den vergangenen Jahren reduzierten Konditionierung sein. Zudem wurde, wie oben bereits erwähnt, die höchste Signifikanz an den Tagen 50 und 100 nach SZT gemessen, welche jedoch in unserer Studie nicht mehr erfasst wurden. Unterstützt wird diese These von dem in unserem Patientenkollektiv ebenso fehlenden Einfluss des Bilirubin auf die GvHD und die TRM. Während in einer Arbeit von Bacigalupo aus dem Jahre 1999 nämlich ein Zusammenhang zwischen der Höhe des Bilirubin am Tag 7 nach SZT und der TRM nachgewiesen werden konnte, zeigte sich diesbezüglich in unseren Daten keine statistische Signifikanz ($p < 0,943$) (Bacigalupo et al. 1999). Schots et al. diskutierten zudem, dass ein Bilirubinanstieg in der frühen Phase der SZT oft auch Folge einer transplantationsassoziierten Hämolyse sein könnte und damit kein geeigneter Prädiktor für eine mögliche GvHD sei (Schots et al. 2002).

4.3 Infektionen, CRP, Fibrinogen, NOD2

Während der Phase der Neutropenie sind die Patienten einem ausgeprägten Infektionsrisiko ausgesetzt. Dieses wird einerseits beeinflusst durch die Dauer und die Schwere der Neutropenie sowie durch die eingeschränkte individuelle Abwehr des Patienten, bedingt durch Defekte in Zahl und Funktion der T- und B- Lymphozyten. In dem von uns untersuchten Patientenkollektiv konnten während der neutropenischen Phase bei 53% der Patienten Infektionserreger isoliert werden, welche schwere, nicht selten sogar letale Infektionen nach sich zogen. Wie in vorangegangenen Studien bereits gezeigt, kam es in den letzten Jahrzehnten zu einer Verschiebung des Erregerspektrums hin zu gram-positiven Keimen mit einem Schwerpunkt bei den koagulase-negativen Staphylococcen. Als Erklärung dafür gelten einerseits der prophylaktische Einsatz oraler Antibiotika, andererseits die steigende Anwendung von intravenösen Kathetern und deren Besiedlung durch schleimbildende Bakterien der Hautflora (Wade et al. 1982, Lowder et al. 1982). Daneben treten immer häufiger Infektionen durch mykotische Erreger wie *Candida albicans* und *Aspergillus species* sowie durch Viren wie z.B. aus der Gruppe der Herpesviren auf. Diese Erkenntnisse stehen im Einklang mit dem bei unseren Patienten identifizierten Erregerspektrum. In den univariaten Analysen zeigte sich allerdings kein signifikanter Zusammenhang zwischen den in der neutropenischen Phase aufgetretenen Infektionen und der transplantationsassoziierten Mortalität ($p < 0,172$).

Klassischer Infektionsparameter bei schweren Infektionen ist das durch IL-6 stimulierte und in den Hepatozyten synthetisierte CRP. Es gehört wie das Fibrinogen zur Gruppe der Akute-Phase-Proteine und bindet an Rezeptoren, die vermehrt auf der Oberfläche von Bakterien, Pilzen und Parasiten, jedoch auch an Oberflächen von zerstörten Zellen und Geweben vorkommen. CRP aktiviert die Komplementreaktion, stimuliert die Synthese von IL-1 und TNF- α , verstärkt die phagozytierenden Eigenschaften von neutrophilen Granulozyten und Monozyten sowie die zytotoxische Aktivität von T-Lymphozyten und natürlichen Killerzellen (Berczi et al. 1998). Wie von Arber et al. bereits publiziert, lässt sich auch bei immuninkompetenten, neutropenischen Patienten ein CRP-Anstieg im Rahmen einer Bakteriämie nachweisen (Arber et al. 2000).

Cohan et al. gelang bereits 1990, das Auftreten einer aGvHD mit dem Anstieg des CRP in Verbindung zu bringen und anschließend genaueren Analysen zu unterziehen (Cohan et al. 1990, De Bel et al. 1991, Schweighofer et al. 1994). Spätestens seit Schots et al. gilt jedoch ein hohes CRP am Tag der Stammzelltransplantation als signifikanter Risikofaktor für die Entwicklung von transplantationsassoziierten Komplikationen. Zudem kristallisierte sich heraus, dass Patienten, welche im weiteren klinischen Verlauf ein CRP über 200 bzw. 300 mg/dl entwickelten, ebenso ein signifikant erhöhtes Risiko für schwere Komplikationen (48% bzw. 94%) inklusive

Mortalität (34%) hatten (Schots et al. 1998). Darauf aufbauend gelang es den Autoren in einer Folgestudie von 2002, ein CRP $>100\text{mg/dl}$ an den Tagen 6 - 10 als unabhängigen Risikofaktor zu identifizieren (Schots et al. 2002). Diese Ergebnisse konnten 2004 durch Ortega et al. bestätigt werden (Ortega et al. 2004). Eine Arbeitsgruppe um Pihusch beschäftigte sich zudem mit der klinischen Aussagekraft des CRP nach allogener Stammzelltransplantation. In diesem Zusammenhang zeigte sich bei Patienten, welche in der Folge eine akute GvHD entwickelten bzw. an einer transplantationsassoziierten Komplikation verstarben, bereits während der Konditionierung sowie in den ersten beiden Wochen nach Stammzelltransplantation ebenfalls ein deutlicher Anstieg des CRP. Die Autoren gaben jedoch zu bedenken, dass erhöhte CRP-Werte nicht nur im Zusammenhang mit dem Auftreten einer akuten GvHD stünden, sondern auch Folge von Infektionen, verschiedener transplantationsassoziierten Komplikationen und nicht zuletzt der Therapie mit ATG sein können. Dies erschwere die Diagnosestellung und damit die Einleitung einer adäquaten Therapie (Pihusch et al. 2006).

Wie in den oben genannten Arbeiten beschrieben, zeigte sich auch in den Ergebnissen unserer univariaten Analysen, dass das CRP in den ersten 15 Tagen nach allogener Stammzelltransplantation einen signifikanten Prädiktor für die Entwicklung von transplantationsassoziierten Komplikationen wie der GvHD darstellen kann und zugleich die Höhe des CRP-Wertes mit der Überlebenswahrscheinlichkeit des Patienten korreliert. Zudem gelang es in der multivariaten Analyse erstmals, einen CRP-Wert $>60\text{ mg/dl}$ am Tag 10 nach Stammzelltransplantation als unabhängigen Risikofaktor zu identifizieren ($p<0,004$). Diese Ergebnisse stehen im Einklang mit einer aktuellen, im Jahre 2008 publizierten Studie. Danach haben Patienten mit erhöhten CRP-Werten in der neutropenischen Phase nach Stammzelltransplantation ein signifikant erhöhtes Risiko im weiteren Verlauf eine schwere GvHD ($p<0,01$) zu entwickeln bzw. eine sog „non-relapse Mortality“ ($p<0,01$) zu erleiden (Fuji et al. 2008).

Leider finden sich in der Literatur bisher kaum Daten, welche den weiteren Verlauf des CRP nach Beginn einer GvHD sowie dessen Einfluss auf das Überleben der Patienten beschreiben. Die Ergebnisse unserer univariaten Analyse zeigen jedoch, dass das CRP auch während einer behandlungsbedürftigen GvHD als Prädiktor für das spätere Outcome der Patienten gelten kann. Eine von uns neu definierte Variable „Combined CRP d 0/4“ (CRP $>75\text{mg/l}$ am Tag der Cortisongabe und/oder ein CRP $>30\text{mg/l}$ am Tag 4 nach Cortisongabe) stellte sich in der multivariaten Analyse sogar als weiterer unabhängiger Risikofaktor dar ($p<0,0001$).

Wie oben bereits erwähnt, gehört das Fibrinogen ebenfalls zu den Akute-Phase-Proteinen und wurde deshalb als möglicher Risikofaktor in unsere Studie mit eingeschlossen. Ähnlich dem CRP wird es durch Zytokine wie IL-6 stimuliert und in der Leber

synthetisiert. In unseren Auswertungen zeigte sich demnach auch ein klarer Zusammenhang zwischen dem Anstieg des Fibrinogens vor bzw. während der GvHD und dem Auftreten von transplantationsassoziierten Komplikationen. Dies war jedoch lediglich ein Trend und in der multivariaten Analyse statistisch nicht signifikant. Leider gibt es dazu in der Literatur keine vergleichbaren Daten.

Die vorliegenden Ergebnisse untermauern die von mehreren Arbeitsgruppen nachgewiesene These, dass die CRP- und Fibrinogenstimulation nicht allein Folge der durch die Alloreaktivität transplantierter T-Lymphozyten induzierten Freisetzung von Interferon(IFN)- γ sowie weiterer Zytokine wie z.B. IL-2 sein kann. Vielmehr kommt es zusätzlich durch die konditionierungsbedingte Schädigung der Mukosa im Darm zu einer Durchwanderung von, aus der bakteriellen Zellwand im Darmlumen freigesetzten Endotoxinen, wie Lipopolysacchariden (LPS) in die Zirkulation. Nach Bindung an einen membranständigen Oberflächenrezeptor von Monozyten, Makrophagen oder Granulozyten wird das entsprechende Signal über Toll-Like-Rezeptoren (TLR) übertragen. Anschließend kommt es über eine Aktivierung von Transkriptionsfaktoren (u.a. NF- κ B) zur Ausschüttung zahlreicher proinflammatorischer Mediatoren (Schütt 1999). Dies gilt als zentrales Ereignis des unter 1.4 beschriebenen „Zytokinsturms“, führt in der Folge zu einem Anstieg der CRP- und Fibrinogensynthese und letztlich zum Auftreten einer akuten GvHD. In diesem Zusammenhang konnte van Bekkum schon Anfang der siebziger Jahre im Mausmodell zeigen, dass eine spezifisch-pathogenfreie (SPF) Haltung von Mäusen zu einer signifikanten Verminderung der GvHD führt (van Bekkum et al. 1974). Vergleichbare klinische Untersuchungen zeigen, dass eine antimikrobielle Darmdekontamination über eine Verminderung der Endotoxintranslokation und -einschwemmung zur Verminderung des GvHD-Risikos führt (Beelen et al. 1992, 1999).

Zusammenfassend kann man sagen, dass sowohl die CRP- als auch die Fibrinogensynthese über Hepatozyten-stimulierende Zytokine, insbesondere Interleukin 6, induziert werden. Während bakterielle Toxine als klassische Induktoren inflammatorischer Zytokine gelten, kann die Makrophagenaktivierung über IFN- γ auf immunologischem Weg zur Induktion dieser proinflammatorischen Mediatoren führen. Die Beobachtungen zur prädiktiven Bedeutung von CRP und Fibrinogen legen nahe, dass die Alloreaktion ein wichtiger Stimulator der Zytokinsynthese ist und infektionsunabhängig bereits früh nach Transplantation die Spenderlymphozyten aktiviert werden. In der aplastischen Phase überlappen sich somit endotoxin- und alloreaktionsbedingter, sowie infektionsgetriggelter CRP Anstieg.

Wie oben bereits berichtet spielt die Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B bei der Signalübertragung eine wichtige Rolle. Einerseits induziert NF- κ B eine Vielzahl proinflammatorischer Gene, welche eine Rolle bei der Regulation der angeborenen und der adaptiven Immunantwort spielen, z.B. der Kontrolle der Expression unter-

schiedlicher Immunmodulatoren wie IL-1, IL-2, IL-6, IL-8, TNF- α und ihrer Rezeptoren (Li and Stark 2002). Andererseits fungiert die Expression anti-apoptotischer Gene über NF- κ B als molekularer Gegenspieler des physiologischen Zelltods, da die Aktivierung des NF- κ B die Rezeptor-vermittelte Apoptose inhibieren kann (Nenci et al. 2007).

Neben dem Toll-Like-Rezeptor gilt auch der NOD2 vermittelte Signalweg als Auslöser der Aktivierung des Transkriptionsfaktors NF- κ B. Punktmutationen im für NOD2 codierenden Gen, welche in Aminosäureaustauschen, den sogenannten Single-Nucleotid-Polymorphismen (SNP) resultieren, wurden bereits 2001 von mehreren Autoren mit einem erhöhten Risiko für die Entwicklung chronisch-entzündlicher Magen-Darmerkrankungen in Verbindung gebracht (Hugot et al. 2001, Hampe et al. 2001, Ogura et al. 2001). Seit Holler et al. (2004) gelten die Single-Nucleotid-Polymorphismen 8, 12 und 13 auch als unabhängige Risikofaktoren für die transplantationsassoziierte Mortalität nach allogener Stammzelltransplantation. Pathophysiologisch zeigen alle drei SNPs primär eine verminderte Induzierbarkeit von NF- κ B nach Stimulierung mit Bakterienwandbestandteilen. Die Stärke des Funktionsverlustes korreliert dabei mit der individuellen Mutation und dem Erkrankungsrisiko. Der Verlust der Erkennung bakterieller Bestandteile führt sekundär über einen NOD2-unabhängigen Weg zu einer verstärkten NF- κ B-Aktivierung im intestinalen Gewebe (Inohara et al. 2003, Bonen et al. 2003). Möglicherweise führt der veränderte NOD2-Signalweg auch zur fehlerhaften Induktion kostimulatorischer Signale für T-Zellen und somit zu einer insgesamt verstärkten Entzündungsreaktion (Bräutigam 2005). Der genaue pathophysiologische Mechanismus dieser Signalfade ist jedoch noch nicht endgültig gesichert.

In unserer Arbeit zeigte sich ebenfalls ein signifikanter Einfluss einer Mutation im für NOD2 codierenden Gen auf das Überleben unserer Patienten. So stieg die Wahrscheinlichkeit, an einer transplantationsassoziierten Komplikation zu versterben bei Patienten mit einem SNP 8 bzw. bei Patienten mit einem SNP 13 positiven Spender im Vergleich zum restlichen Patientenkollektiv von 36,9% auf 67,4%. Hierbei wurde eine statistische Signifikanz erreicht ($p < 0,001$). Dieser signifikante Unterschied blieb in den Multivariatanalysen unabhängig von allen Co-Varianten. Damit stehen unsere Ergebnisse im Einklang mit mehreren seit dem Jahre 2004 veröffentlichten Arbeiten, welche ebenfalls einen signifikanten Zusammenhang zwischen den Single-Nucleotid-Polymorphismen (SNPs) im NOD2-Gen und dem Auftreten von schwerer GvHD, intestinaler GvHD und TRM nach allogener SZT zeigen konnten. Kam es in den einzelnen Patientenpopulationen auch zu diskret abweichenden Ergebnissen, so stimmten die einzelnen Autoren jedoch darin überein, dass Stammzelltransplantationen bei Patienten-Spender-Paaren mit zwei oder mehr SNP-Mutationen mit dem im Vergleich zum Wildtyp höchsten Risiko einer TRM verbunden sind (Holler et al. 2004/2006; Elmaagacli et al. 2006, Granell et al. 2006, Major et al. 2007). Eine Arbeitsgruppe um Sairafi hingegen fand in ihrem Patientenkollektiv keine erhöhte

Wahrscheinlichkeit für das Auftreten einer akuten GvHD oder einer TRM in Verbindung mit einer NOD2-Mutation (Saifari et al. 2008). Als Gründe für dieses Ergebnis diskutierten die Autoren erstens die durch ethnische Variationen der einzelnen Patientenkollektive bedingte niedrigere Inzidenz an NOD2-Mutationen in ihrem Kollektiv. Hierzu gibt es in der Literatur jedoch keine einheitliche Lehrmeinung. Während in zwei Arbeiten von Hampe und Oh eine niedrigere Inzidenz an SNP-Mutationen bei der japanischen und skandinavischen Bevölkerung beschrieben wurde, konnte dies von Remberger et al. nicht bestätigt werden (Hampe et al. 2002, Oh et al. 2005, Remberger et al. 2001). Zweitens verwiesen die Autoren auf das insgesamt seltenere Auftreten einer akuten GvHD in ihrem Patientenkollektiv. Ob dies auf den von den Autoren - nach einer Studie von Granell 2006 - proklamierten frühen Einsatz von Antithymozytenglobulin (ATG) als in vivo T-Zelldepletion und damit auf einen verminderten Einfluss der NOD2-Mutationen auf die Entwicklung einer GvHD zurückzuführen ist, konnte letztlich nicht geklärt werden und bedarf weiterer Studien (Granell et al. 2006).

4.3 Fieber

Fieber gehört zu den häufigsten Symptomen in der neutropenischen Phase nach einer Stammzelltransplantation. Als Ursachen dafür gelten bakterielle, virale oder fungale Infektionen (39%), das Auftreten einer akuten GvHD (14%) sowie die Verabreichung von Medikamenten (15%) oder Transfusionen (5%). Dennoch bleiben etwa 35% aller febrilen Episoden in der neutropenischen Phase ungeklärt. Begleitet werden diese febrilen Temperaturen häufig von gleichzeitig ansteigenden CRP-Werten als Ausdruck eines inflammatorischen Geschehens (Arber et al. 2000). Einigen Autoren zufolge ist es sogar möglich, anhand CRP_{max} und $Temperatur_{max}$ auf die Ursache der febrilen Temperaturen zu schließen. Zudem sei Fieber ein sensibler Marker einer in der Folge auftretenden akuten GvHD (Sensitivität 88%, Spezifität 46%) (Ortega et al. 2004).

Bisher war es lediglich gelungen, das CRP als unabhängigen prognostischen Faktor für die Entwicklung von TRM bei Patienten mit persistierendem Fieber zu identifizieren (Ortega et al. 2004). Im Rahmen unserer multivariaten Analyse konnten wir nun erstmals ein während der neutropenischen Phase auftretendes Fieber als unabhängigen Risikofaktor für das Überleben unserer Patienten darstellen. So sank die Überlebenswahrscheinlichkeit bei Patienten mit mehr als zwei Fiebertagen auf 27,5%, im Vergleich zu 70,1% bei Patienten ohne Fieber ($p < 0,000$). Dieser Hintergrund ist zum gegenwärtigen Zeitpunkt in vergleichbaren Studien noch nicht hinreichend untersucht worden, so dass keine weitere Literatur zur Diskussion hinzugezogen werden kann.

4.5 High Risk Score

Evidenz-basiertes medizinisches Handeln erfolgt immer mit Blick auf Diagnose und Prognose und beinhaltet somit auch immer eine Risikoeinschätzung. Dies gilt insbesondere für risikobehaftete Therapieoptionen wie die Stammzelltransplantation. Deshalb gab es in den vergangenen Jahren reichlich Bestrebungen, die von Glucksberg 1974 erstmals publizierte systematische Aufstellung von Kriterien zur Beurteilung des Schweregrades der akuten GvHD (Glucksberg-Seattle criteria, GSC) zu modifizieren (Glucksberg et al. 1974). Dahinter stand der Wunsch, im Rahmen des GvHD-Gradings eine bessere Vorhersage des individuellen Risikos für die Entwicklung von transplantationsassoziierten Komplikationen inklusive Mortalität treffen zu können. Ein erster Schritt dahin erfolgte mit der Publikation des sog. „IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease“, mit Hilfe dessen in mehreren Studien eine bessere Korrelation mit dem Outcome der einzelnen Patienten nach einer Stammzelltransplantation nachgewiesen werden konnte (Rowlings et al. 1997, Martino et al. 1999). Cahn et al. hingegen stellten eine klare Überlegenheit des IBMTR Severity Index gegenüber dem klassischen GSC in Frage und forderten ihrerseits die Verwendung neuer Variablen, wie z.B. histologischer oder immunologischer Parameter zur Etablierung eines neuen „Gradingystems“ (Cahn et al. 2005). Die Arbeitsgruppe um Leisenring zweifelte gar an der Validität der Variablen Darm, Leber und Haut in Bezug auf das individuelle Outcome des Patienten nach der Transplantation und beklagte zudem die mangelnde Objektivität bei der Graduierung des Schweregrades. Außerdem seien weder die GSC noch der „IBMTR Severity Index“ für den Akutverlauf geeignet (Leisenring et al. 2006). Stattdessen erstellten sie einen „Akute Graft-versus-Host-Disease Aktivitätsindex“, mit Hilfe dessen die Wahrscheinlichkeit einer TRM innerhalb der ersten 200 Tage nach der Transplantation zeitnah vorhergesagt und damit die Einleitung einer aggressiveren Therapie ermöglicht werden soll. Darin enthalten sind neben der Serum Bilirubin Konzentration auch obere gastrointestinale Symptome wie Übelkeit, Erbrechen sowie die täglich zugeführte Anzahl an Kalorien. Außerdem fließen die aktuelle Behandlung mit immunsupprimierenden Medikamenten sowie ein Leistungsfähigkeitsscore in den Aktivitätsindex mit ein. Wie oben bereits erwähnt, muss das Bilirubin als valider Prädiktor für die GvHD-Vorhersage jedoch bezweifelt und zusätzlich die Objektivität bei der Erhebung des Leistungsfähigkeitsscores in Frage gestellt werden. So bedarf es weiterer Studien, um die Validität dieses „Grading-systems“ zu beweisen.

Im Rahmen dieser Arbeit ist es ebenfalls gelungen, aus den hierbei identifizierten unabhängigen Risikofaktoren für die GvHD zwei HIGH-RISK-Scores zu entwickeln, mit deren Hilfe das Risiko transplantationsassoziierten Komplikationen bis hin zur Mortalität vor bzw. während des Auftretens einer GvHD besser vorhergesagt werden soll. Von Vorteil sind die darin enthaltenen spezifischen Faktoren, welche mit Ausnahme des

NOD2-Status sehr leicht im klinischen Alltag zu ermitteln sind. Zudem kann eine mögliche Subjektivität des Untersuchers bei der Erhebung der Variablen nahezu ausgeschlossen werden. Unsere bisherigen Ergebnisse zeigen bereits ein sehr hohes Maß an Übereinstimmung zwischen der Anzahl an Scorepunkten und dem Grad der GvHD. So hatten alle Patienten mit einem Gesamt-GvHD-Grad III-IV auch die Höchstzahl an Scorepunkten bekommen, während andererseits 84% der Patienten mit einem niedrigen GvH-Grad (I-II) keine Scorepunkte erhalten hatten.

4.6 Schlussfolgerung

Die Ergebnisse und statistischen Überlegungen der vorliegenden Arbeit ermöglichen es, Patienten mit einem hohen Risiko für transplantationsassoziierte Komplikationen zu erkennen, zu monitoren und sie einer geeigneten antiinflammatorischen Therapie zuzuführen. Zudem können nun auf der Basis dieser Ergebnisse risikoadaptierte First-Line-Konzepte entwickelt werden, mit deren Hilfe eine individuellere und zielgenauere Behandlung der GvHD und ihrer Folgen möglich scheint.

Sicherlich bedarf es weiterer Studien, welche die Ergebnisse dieser Dissertation - zur Validierung der Hypothese erneut untersuchen. Die beiden HIGH-RISK-Scores werden mittlerweile im Rahmen prospektiver Studien in größeren Patientenpopulationen auf ihre Validität überprüft.

5 Zusammenfassung

Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen hat in den letzten Jahrzehnten für die Therapie hämatologisch-onkologischer Erkrankungen zunehmend an Bedeutung gewonnen und ist heute integraler Bestandteil vieler Therapiekonzepte. Sie bietet Hochrisikopatienten als primär angestrebte Therapie, häufiger aber als sekundäre Therapie die Chance auf eine dauerhafte Remission. In Anbetracht der hohen transplantationsassoziierten Morbidität und Mortalität ist jedoch vor jeder Transplantation eine sorgfältige Indikationsstellung unter Berücksichtigung von Nutzen und Risiko notwendig. Trotz großer Fortschritte in der Behandlung gilt die Graft-versus-Host-Disease (GvHD) nach wie vor als eine Hauptkomplikation nach allogener Stammzelltransplantation. Sie tritt bei ca. 30-60 % aller Patienten in den ersten Monaten auf und trägt wesentlich zur hohen Frühmortalität bei (Holler et al. 2001).

In die vorliegende Arbeit wurden 169 Patienten aus der Abteilung für Hämatologie und internistische Onkologie des Klinikums der Universität Regensburg eingeschlossen, welche sich im Zeitraum zwischen Januar 1998 und November 2003 auf Grund hämatologischer Neoplasien einer allogenen Stammzelltransplantation unterzogen hatten. Zielsetzung war, durch sorgfältige Analyse aller innerhalb des verwendeten Datenerfassungsbogens retrospektiv gesammelten Daten, Faktoren oder Faktorenkonstellationen zu erarbeiten, die eine individuelle Vorhersage für das Auftreten und den Schweregrad der akuten GvH-Reaktion sowie die damit verbundene therapieassoziierte Mortalität ermöglichen.

Vergleichbar mit anderen Untersuchungen entwickelten 83% unserer Patienten eine behandlungsbedürftige GvHD vom Grad I-IV, davon 27% eine schwere GvHD vom Grad III-IV. 55 Patienten (61,8% aller Todesfälle) verstarben an transplantationsassoziierten Komplikationen, welche sehr häufig Folge einer GvHD waren.

Wie in vorangegangenen Studien bereits publiziert, erwies sich auch in unserem Patientenkollektiv ein Patientenalter >45 Jahre sowie ein fortgeschrittenes Tumorstadium zum Zeitpunkt der Transplantation als unabhängige Risikofaktoren der GvHD sowie der transplantationsassoziierten Mortalität.

Erstmals konnte im Rahmen der multivariaten Analyse ein CRP >60mg/dl am Tag 10 nach SZT sowie die Anzahl der Fiebertage >2,5 bis zum Erreichen des Take als unabhängige Risikofaktoren für das Auftreten einer GvHD identifiziert werden. Zudem konnte der von Holler et al. (2004, 2006) bereits publizierte Risikofaktor NOD2-Mutation erneut bestätigt werden. So ergab sich für Patienten mit einer Mutation im SNP 8 bzw. für Patienten mit einer Spendermutation im SNP 13 im Vergleich zum restlichen Patientenkollektiv eine signifikant höhere Wahrscheinlichkeit an einer transplantationsassoziierten Komplikation zu versterben ($p < 0,001$) (67,4% vs. 36,9%). Aus den drei genannten Variablen CRP am Tag 10 nach SZT, Anzahl der Fiebertage bis zum

Erreichen des Take sowie der NOD2-Mutation bildeten wir einen HIGH-RISK-Score I für das Auftreten einer GvHD. Die Verteilung des Patientenkollektivs in diesem Risiko-Score zeigt einen hochsignifikanten Zusammenhang zwischen dem Gesamtüberleben und den im Score zusammengefassten unabhängigen Risikofaktoren.

Unter dem Namen „Combined CRP d0/4“ (CRP >75mg/dl am Tag der Cortisongabe und/oder ein CRP >30mg/dl am Tag 4 nach Cortisongabe) bildeten wir eine neue Variable, welche zusammen mit einer Darm-GvHD >I und der NOD2-Mutation ebenfalls als unabhängige Risikofaktoren für die TRM während einer GvHD identifiziert werden konnte. Diese drei Parameter waren die Grundlage für die Entwicklung eines HIGH-RISK-Scores II während des Auftretens einer GvHD, welcher hochsignifikant mit dem Gesamtüberleben unserer Patienten korrelierte.

Während bei unseren statistischen Auswertungen ein deutlicher Trend für den Zusammenhang zwischen der Höhe des Fibrinogens und dem Auftreten der therapie-assoziierten Mortalität zwar zu erkennen, dies jedoch nicht signifikant war, konnten die Variablen Bilirubin und Pseudocholinesterase als Risikofaktoren der GvHD in unserem Patientenkollektiv nicht nachgewiesen werden.

Zuletzt konnte kein Zusammenhang zwischen dem Auftreten von Infektionen während der neutropenischen Phase und der transplantationsassoziierten Mortalität nachgewiesen werden.

Mit den Ergebnissen dieser Arbeit wurde die Basis für die Entwicklung neuer, risikoadaptierter First-Line-Therapie-Konzepte gelegt, mit deren Hilfe eine individuellere Behandlung von Patienten mit akuter GvHD nach allogener Stammzelltransplantation und damit eine deutliche Reduktion der Morbidität und Mortalität möglich scheint.

Die Ergebnisse werden aktuell in einer prospektiven Multicenterstudie auf ihre Validität überprüft.

6 Literaturverzeichnis

- Adams KM, LA Holmberg, Leisenring W, Fefer A, Guthrie KA, Tylee TS, McDonald GB, Bensinger WI, Nelson JL. Risk factors for syngeneic graft-versus host disease after adult hematopoietic cell transplantation. *Blood* 2004; 104: 1894-1897
- Alyea EP, Weller E, Fisher DC, Freedman AS, Gribben JG, Lee S, Schlossman RL, Stone RM, Friedberg J, DeAngelo D, Liney D, Windawi S, Ng A, Mauch P, Antin JH, Soiffer RJ. Comparable Outcome with T-Cell-Depleted Unrelated-Donor versus Related-Donor Allogeneic Bone Marrow Transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation*. 2002; 8: 601-607
- Apperley JF, Gluckmann E, Gratwohl A: The EBMT Handbook. Bone and Marrow Transplantation. European School of Haematology 2000, revised edition.
- Arber C, Passweg JR, Fluckiger U, Pless M, Gregor M, Tichelli A, Schifferli JA, Gratwohl A. C-reactive protein and fever in neutropenic patients. *Scandinavian Journal of infectious diseases*. 2000; 32(5): 515-520
- Atkinson K, Farrel C, Chapman G, et al. Female marrow donors increase the risk of acute graft-versus-host disease: effect of donor age and parity and analysis of cell subpopulations in the donor marrow inoculum *BR J Haematol*. 1986; 63: 231-239
- Bacigalupo A, Gualandi F, Van Lint MT, Sessarego M, Frassoni F, Occhini D, Lamparelli T, Oneto R, Vitale V, Corvo R. Multivariate analysis of risk factors for survival and relapse in chronic granulocytic leukemia following allogeneic marrow transplantation: impact of disease related variables (Sokal score): *Bone Marrow Transplantation* 1993; 12(5): 443-448
- Bacigalupo A, Oneto R, Bruno B, Soracco M, Lamparelli T, Gualandi F, Occhini D, Raiola AM, Mordini N, Berisso G, Bregante S, Dini G, Lombardi A, Van Lint MT, Brand R. Early predictors of transplant-related mortality (TRM) after allogeneic bone marrow transplants (BMT): blood urea nitrogen (BUN) and bilirubin. *Bone Marrow Transplantation*. 1999; 24 : 653-659
- Bacigalupo A, Oneto R, Bruno B, Lamparelli T, Gualandi F, Bregante S, Raiola AM, Di Grazia C, Dominiotto A, Lombardi A, Van Lint MT: Serum cholinesterase is an early and sensitive marker of graft-versus-host-disease (GvHD) and transplant-related mortality (TRM). *Bone Marrow Transplantation* 2001; 28: 1041-1045.
- Barnes DWH, Loutit JF. Spleen protection: the cellular hypothesis. In Bacq ZM ed. *Radiobiology symposium*. London: Butterworth 1955: 134-135

-
- Baron F, Baker JE, Storb R, Gooley TA, Sandmaier BM, Maris MB, Maloney DG, Heimfeld S, Oparin D, Zellmer E, Radich JP, Grumet FC, Blume KG, Chauncey TR, Little MT.: Kinetics of engraftment in patients with hematologic malignancies given allogeneic hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning. *Blo.* 2004 ;104: 2254-2262
- Beelen DW, Haralambie E, Brandt H, Linzenmeier G, Müller KD, Quabeck K, Sayer HG, Graeven U, Mahmoud HK, Schaefer UW. Evidence that sustained growth suppression of intestinal anaerobic bacteria reduces the risk of acute graft-versus-host disease after sibling marrow transplantation. *Blood* 1992; 80(10): 2668-76
- Beelen DW, Elmaagad A, Müller KD, Hirche H, Schäfer U. Influence of intestinal bacterial decontamination using metronidazole and ciprofloxacin or ciprofloxacin alone on the development of acute graft-versus-host disease after marrow transplantation in patients with haematologic malignancies: Final results and long-term follow-up of an open-label prospective randomized trial. *Blood* 1999; 93: 3267-3275
- Bekkum van DW, Roodenburg J, Heidt PJ, van der Waaij D. Mitigation of secondary disease of allogeneic mouse radiation chimeras by modification of the intestinal microflora. *J Nat. Cancer Inst.* 1974; 53: 401-406
- Begemann M. *Praktische Hämatologie, Klinik-Therapie-Methodik.* Georg-Thieme-Verlag, 11. Auflage, 1999
- Berczi I. Neurohormonal host defense in endotoxin shock. *Ann NY Acad Sci* 1998; 840; 787-802
- Blaise D, Kuentz M, Fortanier C, et al. Randomized trial of bone marrow versus lenograstim-primed blood cell allogeneic transplantation in patients with early-stage leukemia; a report from Societe Francaise de Greffe de Moelle. *J Clin Oncol* 2000; 18: 537-546
- Billingham, R. E.: The biology of graft-versus-host reactions. In: *The Harvey Lectures.* Academic Press, New York, 1966; 62: 21-78
- Bonen DK, Cho JH. The genetics of Inflammatory bowel disease. *Gastroenterology* 2003; 124: 521-536
- Bornhäuser M, Thiede C, Platzbecker U, Jenke A, Helwig A, Plettig R, Freiberg-Richter J, Rolig C, Geissler G, Lutterbeck K, Oelschläger U, Ehninger G.: Dose-reduced conditioning and allogeneic hematopoietic stem cell transplantation from unrelated donors in 42 patients. *Clin Cancer Res.* 2001; 7: 2254-2262
-

-
- Bornhäuser M, Storer B, Slattery JT, Appelbaum FR, Deeg HJ, Hansen J, Martin PJ, McDonald GB, Nichols WG, Radich J, Woolfrey A, Jenke A, Schleyer E, Thiede C, Ehninger G, Anasetti C.: Conditioning with fludarabine and targeted busulfan for transplantation of allogeneic hematopoietic stem cells. *Blood*. 2003; 102: 820-826
- Bräutigam K. Untersuchungen zu Regulation und Funktion von NOD2 in intestinalen Epithelzellen. 2005
- Buckner CD, Clift RA, Fefer A, Lerner KG, Neiman PE, Storb R, Thomas ED. Marrow transplantation for the treatment of acute leukemia using HLA-identical siblings. *Transplant Proc* 1974; 6: 365-366
- Burns WH (1996) Virus infections complicating bone marrow transplantation. In: Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST, Santos GW (eds): On call in bone marrow transplantation, Chapman & Hall, New York
- Burt RK and Walsh T (1996) Infection prophylaxis in bone marrow transplant recipients – myths, legends and microbes. In: Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST and Santos GW (eds) On call in bone marrow transplantation. Chapman & Hall, New York, p 438-451
- Byrne JL, Stainer C, Hyde H, et al. Low incidence of acute graft-versus-host disease and recurrent leukaemia in patients undergoing allogeneic haemopoietic stem cell transplantation from sibling donors with methotrexate and dose-monitored cyclosporin A prophylaxis. *Bone Marrow Transplant* 1998; 22: 541-545
- Cahn J-Y, Klein JP, Lee SJ, Milpied N, Blaise D, Antin JH, Leblond V, Ifrah N, Jouet JP, Loberiza F, Ringden O, Barrett AJ, Horowitz MM, Socie G. Prospective evaluation of 2 acute graft-versus-host (GvHD) grading systems: a joint Societe Francaise de Greffe de Moelle et Therapie Cellulaire (SFGM-TC), Dana Farber Cancer Institute (DFCI), and International Bone Marrow Transplant Registry (IBMTR) prospective study. *Blood* 2005; 106: 1495-1500
- Cairo MS, Wagner JE. Placental and/or Umbilical Cord Blood: An Alternative Source of Hematopoietic Stem Cells for Transplantation. *Blood* 1997; 90: 4665-4678
- Carreras E, Bertz H, Arcese W et al. Incidence and outcome of hepatic veno-occlusive disease after blood or marrow transplantation: a prospective cohort study of the European Group for Blood and Marrow Transplantation. European Group for Blood and Marrow Transplantation Chronic Leukemia Working Party. *Blood* 1998; 92(10): 3599-3604
-

-
- Champlin RE, Schmitz N, Horowitz MM et al., for the IBMTR Histocompatibility and Stem Cell Sources Working Committee and the European Group for Blood and Marrow Transplantation. Blood stem cells compared with bone marrow as a source of hematopoietic cells for allogeneic transplantation. *Blood* 2000; 95: 3702
- Cohen J, Bayston K. Lymphokines and the acute-phase-response in clinical bone marrow transplantation. *Eur. Cytokine Net* 1990; 1: 251-255
- Cooke KR, Gerbitz A, Crawford JM, Teshima T, Hill GR, Tesolin A, Rossignol DP, Ferrara JLM. LPS antagonism reduces graft-versus-host disease and preserves graft-versus-leukemia activity after experimental bone marrow transplantation. *J. Clin. Invest.* 2001; 107: 1581-1589
- Crawford SW. Noninfectious lung disease in the immunocompromised host. *Respiration* 1999; 66: 385-395
- Dahlke J, Kröger N, Zabelina T, Ayuk F, Fehse N, Wolschke C, Waschke O, Schieder H, Renges H, Krüger W, Kruell A, Hinke A, Erttmann R, Kabisch H, Zander AR. Comparable results in patients with acute lymphoblastic leukemia after related and unrelated stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 37: 155-163
- Dausset J. Iso-leuco-anticorps. *Acta Haematol.* 1958; 20: 156
- Dausset J: Leuco-agglutinins IV. Leuco-agglutinins and blood transfusion. *Vox Sang* 1954; 4: 190-198
- De Bel, Gerritsen E, de Maaker G. C-reactive protein in the management of children with fever after allo BMT. *Infection* 1991; 19: 92-96
- Deeg HJ, Lin D, Leisenring W, et al. Cyclosporine or cyclosporine plus methylprednisolone for prophylaxis of graft-versus-host disease: a prospective, randomized trial. *Blood* 1997; 89: 3880-3887
- Dhedin N, Chamakhi I, Perreault C, Roy D-C, Sauvageau G, Ducruet T, Busque L, Fish D, Belanger R, Roy J. Evidence that donor intrinsic response to G-CSF is the best predictor of acute graft-vs-host disease following allogeneic peripheral blood stem cell transplantation. *Experimental Hematology* 2006; 34: 107-114
- Diaconescu R, Flowers CR, Storer B, Sorrow ML, Maris MB, Maloney DG, Sandmaier BM, Storb R.: Morbidity and mortality with nonmyeloablative conditioning before hematopoietic cell transplantation from HLA-matched related donors. *Blood*. 2004; 104: 1550-1558
-

-
- De Lima M, Couriel D, Thall PF, Wang X, Madden T, Jones R, Shpall EJ, Shahjahan M, Pierre B, Giralt S, Korbling M, Russel JA, Champlin RE, Andersson BS: Once-daily intravenous busulfan and fludarabine: clinical and pharmacokinetic results of a myeloablative, reduced-toxicity conditioning regimen for allogeneic stem cell transplantation in AML and MDS. *Blood*. 2004; 104: 857-864
- Ehninger G, Holler E. Knochenmark- und Blutstammzelltransplantation. DGHO 2005
- Eissner G, Kohlhuber F, Grell M, Ueffing M, Schreich P, Hieke A, Holler E. Critical involvement of transmembrane tumor-necrosis-factor alpha in endothelial programmed cell death mediated by ionizing radiation and bacterial endotoxin. *Blood* 1995; 86(1): 4184-4193
- Einsele H, Kanz L. Allogene Stammzelltransplantation. *Der Internist* 1999, 12: 1249-1255
- Einsele H, Bertz H, Beyer M, Kiehl MG, Runde V, Kolb H-J, Holler E, Beck R, Schwertfeger R, Schumacher U, Hebart H, Martin H, Kienast J, Ullmann AJ, Maschmeyer G, Krüger W, Link H, Schmidt CA, Oettle H, Klingebiel T. Epidemiologie und interventionelle Therapiestrategien infektiöser Komplikationen nach allogener Stammzelltransplantation. AGIHO 2001 –Version 21.02.2001
- Elmaagacli A, Koldehoff M, Hindahl H, Steckel NK, Trenchel R, Peceny R, Ottinger H, Rath P-M, Ross RS, Roggendorf M, Grosse-Wilde H, Beelen DW. Mutations in innate immune system NOD2/CARD 15 and TLR-4 (Thr399Ile) genes influence the risk for severe acute graft-versus-host disease in patients who underwent an allogeneic transplantation. *Transplantation* 2006; 81: 247-254
- Ferrara J, Deeg HJ. Graft-versus-Host Disease. *N Engl J Med* 1991, 324: 667-674
- Ferrara J. The cytokine modulation of acute graft-versus-host disease. *Bone Marrow Transplant* 1998; 21 (3): 13-15
- Ferrara J, Levy R, Chao N. Pathophysiologic mechanisms of acute graft-versus-host disease. *Biol Blood Marrow Transplant* 1999, 5: 347-357
- Ferrara J, Pathogenesis of akute graft-versus-host disease: cytokines and cellular effectors. *J. Hematother Stem Cell Res* 2000, 9 (3): 299-230
- Ferrara JL, Yanik G. Acute graft versus host disease: pathophysiology, risk factors and prevention strategies. *Clin Adv Hematol Onkol*. 2005; 3: 415-19, 428
- Fuji S, Kim S-W, Fukuda T, Mori S-I, Yamasaki S, Morita-Hoshi Y, Ohara-Waki F, Heike Y, Tobinai K, Tanosaki R, Takaue Y. Preengraftment serum c-reactive protein (CRP) value may predict acute graft-versus-host disease and nonrelapse mortality after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2008; 14(5): 510-517
-

-
- Gajewski J, Champlin R. Bone marrow transplantation from unrelated donors. *Current Opinion in Oncology* 1996; 8: 84-88
- Gale RP, Bortin MM, van Bekkum DW, Biggs JC, Dicke KA, Gluckmann E, Good RA, Hoffmann RG, Kay HE; Kersey JH. Risk factors for acute graft-versus-host-disease. *Br J Hematol* 1987; 67(4): 397-406
- Gaziev D, Galimberti M, Lucarelli G et al. Chronic graft-versus-host disease: is there an alternative to the conventional treatment? *Bone Marrow Transplantation* 2000; 25: 689-696
- Glaspy J, Davis MW, Parker WRL, Foote MA, McMiece I. Biology and clinical potential of stem-cell-factor. *Cancer Chemother Pharmacol* 1996; 38 (Suppl): 53-57
- Gluckmann E, Rocha V, Boyer-Chammard A, Locatelli F, Arcese W, Pasquini R, Ortega J, Souillet G, Ferreira E, Laporte JP, Fernandez M, Chastang C. Outcome of Cord-Blood Transplantation from relate and unrelated Donors. *N Engl J Med* 1997; 337: 373-381
- Glucksberg H, Storb R, Fefer A, Bruckner CD, Neiman PE, Clift RA, Lerner KG, Thomas ED. Clinical manifestations of graft-versus-host disease in human recipients of marrow from HLA-matched sibling donors. *Transplantation*. 1974; 18(4): 295-304
- Good RA, Gatti RA, Hong R, Meuwissen HJ. Graft tratment of immunological deficiency. *Lancet* 1968; 1 (7606): 1162
- Goker H, Haznedaroglu IC, NJ Chao: Acute graft-versus-host disease: Pathobiology and management. *Exp Hematol* 2001; 29: 259-277
- Gorer PA. The detection of allogenic differences in mouse erythrocytes by the employment of immune sera. *Br. J. Exp. Path.* 1936, 17: 42-50
- Goulmy E. Human minor histocompatibility antigens. *Curr. Opin Immunol.* 1996; 8: 75-81
- Goulmy E, Schipper R, Pool J, et al. Mismatches of minor histocompatibility antigens between HLA-identical donors and recivients and the development of graft-versus-host disease after bone marrow transplantation. *N Engl J Med* 1996; 334: 281-285
- Granell M, Urbano-Ispizua A, Arostegui JI, Fernandez-Aviles F, Martinez C, Rovira M et al. Effect of NOD2/CARD 15 variants in T-cell depleted allogeneic stem cell transplantation. *Haematologica* 2006; 91: 1372-1376
- Gratwohl A, Tichelli A, Speck B. Knochenmarktransplantation. In: Peter HH, Pichler WJ (Hrsg). *Klinische Immunologie*. München: Urban & Schwarzenberg, 1996, 790-801
-

-
- Hale G, Zhang MJ, Bunjes D, et al. Improving the outcome of bone marrow transplantation by using CD 52 monoclonal antibodies to prevent graft-versus-host disease and graft rejection. *Blood* 1998; 92: 4581-4590
- Hampe J, Cuthbert A, Croucher PJ et al. Association between insertion mutation in NOD2 gene and Crohn's disease in German and British populations. *Lancet* 2001; 357: 1925-1928
- Hampe J, Grebe J, Nicolaus S, Solberg C, Crouche PJ, Mscheretti S. Association of NOD2 (CARD15) genotype with clinical course of Crohn's disease: a cohort study. *Lancet* 2002; 359: 1661-1665.
- Handgretinger R, Schumm M, Lang P, Greil J, Reiter A, Bader P, Niethammer D, Klingebiel T. Transplantation of megadoses of purified haploidentical stem cells. *Ann.N.Y.Acad.Sci* 1999; 872: 351
- Hegenbart U, Niederwieser D, Sandmaier BM, Maris MB, Shizuru JA, Greinix H, Cordonnier C, Rio B, Lange T, Al-Ali H, Storer B, Maloney D, McSweeney P, Chauncey T, Aguro E, Bruno B, Maziarz RT, Storb R. Treatment for acute myelogenous leukemia by low-dose, total body, irradiation-based conditioning and hematopoietic cell transplantation from related and unrelated donors. *J Clin Oncol.* 2006; 24: 444-453
- Heit H, Wilson R, Fliedner TM. Mortality of secondary disease in antibiotic treated mouse radiation chimeras. In Heneghan J.B. (ed.): *Germfree Research: Biological Effects of Gnotobiotic Environments*. New York Academic: 1973: 477-483
- Hill GR, Crawford JM, Cooke KR, Brinson YS, Pan L, Ferrara JLM. Total body irradiation effects and acute graft-versus-host disease: the role of gastrointestinal damage and inflammatory cytokines. *Blood* 1997a; 90: 3204-3213
- Hill GR, Krenkler W, Ferrara JLM. The role of cytokines in acute graft-versus-host disease. *Cytokines Cell Mol Ther* 1997b; 3: 257-266
- Hill GR, Ferrara JLM. The primacy of the gastrointestinal tract as a target organ of acute graft-versus-host disease: rationale for the use of cytokine shields in allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 2000; 95: 2754-2759
- Ho VT, Soiffer RJ. The history and future of T-cell depletion as graft-versus-host disease prophylaxis for allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Blood* 2001; 98: 3192-3204
- Holler E. Die Bedeutung der Freisetzung des Tumor-Nekrose-Factors alpha und interagierender Zytokine für die Immunrekonstruktion, die akute Graft-versus-Host Erkrankung und frühe endotheliale Komplikationen nach allogener Knochenmarkstransplantation. Habilitationsschrift, 1991
-

-
- Holler E, Kolb HJ, Mittermüller J, Wilmanns W et al. Modulation of acute graft-versus-host disease after allogeneic bone marrow transplantation by tumor necrosis factor alpha (TNF-alpha) release in the course of pretransplant conditioning: Role of conditioning regimes and prophylactic application of monoclonal antibody neutralizing human TNF-alpha (MAK195F). *Blood* 1995; 86: 860
- Holler E, Ertl B, Hintermeier-Knabe R, Roncarolo MG, Eissner G, Mayer F, Frauenberger P, Behrends U, Pfannes W, Kolb HJ, Wilmanns W. Inflammatory reactions induced by pretransplant conditioning – an alternative target for modulation of acute GvHD and complications following allogeneic bone marrow transplantation? *Leuk Lymph* 1997; 25: 217
- Holler E, Hahn J, Reichle A, Andreesen R. Transplantation hämatopoetischer Stammzellen aus Knochenmark und Blut. *Z. Allg. Med.* 2001; 77: 62-66
- Holler E. Cytokines, viruses, and graft-versus-host disease. *Curr Opin Hematol.* 2002; 9(6): 479-84
- Holler E, Rogler G, Herfarth H, Brenmoehl J, Wild PJ, Hahn J, Eissner G, Schölmerich J, Andreesen R. Both donor and recipient NOD2/CARD15 mutations associate with transplant-related mortality and GvHD following allogeneic stem cell transplantation. *Blood* 2004; 104: 889-94
- Holler E, Rogler G, Brenmoehl J, Hahn J, Herfarth H, Greinix HT, Dickinson AM, Socie G, Wolff D, Fischer G, Jackson G, Rocha V, Steiner B, Eissner G, Marienhagen J, Schölmerich J, Andreesen R. Prognostic significance of NOD2/CARD15 variants in HLA-identical sibling hematopoietic stem cell transplantation: Effect on long term outcome is confirmed in 2 independent cohorts and may be modulated by the type of gastrointestinal decontamination. *Blood* 2006; 107: 4189-4193
- Horak DA. Pulmonary complications after hematopoietic cell transplantation. In: Blume KG, Forman SJ, Appelbaum FR (eds) *Thomas' hematopoietic cell transplantation*, 3rd ed.p.; cm. Blackwell Publishing Ltd. 2004; p 873-882
- Hugot JP, Chamaillard M, Zouali H et al. Association of NOD2 leucine-rich repeat variants with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 599–603.
- Inohara N, Nunez G. DODs: intracellular proteins involved in inflammation and apoptosis. *Nat. Rev. Immunol.* 2003; 3: 371-82
- Jakobson LO, Marks EK, Robson, Gaston EO, Zirkle RE. Effekt of spleen protection on mortality following x-irradiation. *J Lab Clin Med* 1949; 34: 1538-1543
- Jaksch M, Mattsson J. The pathophysiology of acute graft-versus-host disease. *Scand J Immunol* 2005; 61: 398-409
-

-
- Jones JM, Wilson R, Bealmear PM. Mortality and gross pathology of secondary disease in germ free mouse radiation chimeras. *Radiation Research* 1971; 45: 577-588
- Keever-Taylor CA, Bredeson C, Loberiza FR, Casper JT, Lawton C, Rizzo D, Burns WH, Margolis DA, Vesole D, Horowitz M, Zhang M-J, Juckett M, Drobyski WR. Analysis of risk factors for the development of GVHD after T Cell-Depleted allogeneic BMT: effect of HLA-disparity, ABO incompatibility, and method of T-Cell Depletion. *Biology of blood and marrow transplantation* 2001; 7: 620-630
- Kernan NA, Collins NH, Juliano L, Cartagena T, Dupont B, O'Reilly RJ. Clonable T lymphocytes in T cell-depleted bone marrow transplants correlate with development of graft-versus-host disease. *Blood* 1986; 68: 770
- Kline RM, Bertolone SJ. Umbilical Cord Blood Transplantation: Providing a Donor for Everyone Needing a Bone Marrow Transplantation? *Southern Medical Journal* 1998; 91: 821-828
- Körbling M, Przepiorka D, Van Besien K, Giralt S, Andersson B, Huh YO, Kleine HD, Seong D, Dreisseroth M, Andreeff M, Champlin R. Allogenic blood stem cell transplantation for refractory leukemia and lymphoma: potential advantage of blood over marrow allografts. *Blood* 1995; 85: 1659-1665
- Kolb HJ, Mittermuller J, Clemm Ch, Holler E, Hedderose G, Brehm G. Donor leukocyte transfusions for treatment of recurrent chronic myelogenous leukemia in marrow transplant patients. *Blood* 1990, 76: 2462-2465
- Kolb HJ, Schattenberg A, Goldmann JM, Hertenstein B, Jacobsen N, Arcese W, et al. Graft-versus-Leukemia effect of donor lymphocyte transfusion in marrow grafted patients. *Blood* 1995, 86: 2041-2050
- Kossard S. Dermatologic complications. In: Atkinson K (Hrsg). *Clinical bone marrow and blood stem cell transplantation*. Cambridge: University press, 2000 pp. 993-998
- Krenger W, Hill GR, Ferrara. Cytokine cascades in acute graft-versus-host disease. *Transplantation* 1997, 64(4): 553-558
- Krowka MJ, Rosenow EC 3rd and Hoagland HC. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 1985; 87(2): 237-246
- Krüger W, Rüssmann B, Kröger N, Salomon C, Ekopf N, Elsner H-A, Kaulfers P-M, Mack D, Fuchs N, Dürken M, Kabisch H, Erttmann R, Zander AR. Early infections in patients undergoing bone marrow or blood stem cell transplantation – a 7 year single centre investigation of 409 cases. *Bone Marrow Transplantation* 1999; 23: 589-597
-

-
- Lane T, Law AP, Maryama M, Young D, Burgess M, Mullen M, Mealiffe M, Terstappen LWMM, Hardwick A, Moybayaed M, Oldham F, Corringham RET, Ho AD. Harvesting and enrichment of hematopoietic progenitor cells mobilized into the peripheral blood of normal donors by granulocyte-macrophage colony stimulating factor (GM-CSF) or G-CSF: Potential role in allogeneic marrow transplantation, *Blood* 1995; 85: 275-282
- Leisenring WM, Martin PJ, Petersdorf EW, Regan AE, Aboulhosn N, Stern JM, Aker SN, Salazar RC, McDonald GB. An acute graft-versus-host disease activity index to predict survival after hematopoietic cell transplantation with myeloablative conditioning regimens. *Blood* 2006; 108: 749-755
- Lenhard V. Transplantationsimmunologie, In: Immunologie, Vorlaender, KO (Hrsg), Thieme Verlag Stuttgart, 1983; 776-811
- Li X, Stark GR. NFkappaB-dependent signaling pathway. *Exp. Hematol.* 2002; 30: 285-96
- Link H, Kolb HJ, Ebell W, Hossfeld DK, Zander A, Niethammer D, Wandt H, Grosse-Wilde H, Schaefer UW. Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (Teil I) *Medizinische Klinik* 1997; 92: 480-491
- Link H, Kolb HJ, Ebell W, Hossfeld DK, Zander A, Niethammer D, Wandt H, Grosse-Wilde H, Schaefer UW. Die Transplantation hämatopoetischer Stammzellen (Teil II) *Medizinische Klinik* 1997; 92: 534-545
- Link H: T-cell depletion of allogeneic peripheral blood stem cells. In: Gorin NC (ed) *Bailliere's Clinical Haematology*. University Printing House, Cambridge, 1999 p. 87-98
- Lokhorst HM, Schattenberg A, Cornelissen JJ, Thomas LLM, Verdonck L. Donor leukocyte infusions are effective in relapsed multiple myeloma after allogeneic bone marrow transplantation. *Blood* 1997, 90: 4206-4211
- Lorenz E, Uphoff D, Reid TR, Shelton E. Modification of irradiation injury in mice and guinea pigs by bone marrow injections. *J Natl Cancer Inst* 1951; 12: 197-201
- Lowder JN, Lazarus HM, Herzig RH. Bacteremias and fungemias in oncologic patients with central venous catheters: changing spectrum of infection. *Arch Intern Med* 1982; 142: 1456-1459
- Major NP, Shaw BE, Hughes DA, Maldonado-Torres H, Madrigal JA, Keshav S, Marsh SGE. Single nucleotide polymorphisms in the NOD2/CARD15 gene are associated with an increased risk of relapse and death for patients with acute leukemia after hematopoietic stem-cell transplantation with unrelated donors. *J Clin Oncol* 2007; 25: 4262-4269
-

-
- Margolis J, Borello I, Flinn W. New approaches to treating malignancies with stem cell transplantation. *Sem. Oncol.* 2000, 27: 524-530
- Maris MB, Niederwieser D, Sandmaier BM, Storer B, Stuart M, Moloney D, Petersdorf E, McSweeney P, Pulsipher M, Woolfrey A, Chauncey T, Agura E, Heimfeld S, Slattery J, Hegenbart U, Anasetti C, Blume K, Storb R. HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative conditioning for patients with hematologic malignancies. *Blood.* 2003; 102: 2021-2030
- Martino R, Romero P, Subira M, Bellido M, Altes A, Sureda A, Brunet S, Badell I, Cubells J, Sierra J. Comparison of the classic Glucksberg criteria and the IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease following HLA-identical sibling stem cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1999; 24: 283-287
- McCluskey J. Immunobiology of the Major Histocompatibility Complex. *Reviews in Immunogenetics*, Vol. 1, N°1 1999
- McDonald GB, Hinds MS, Fisher LD et al. Veno-occlusive disease of liver and multiorgan failure after bone marrow transplantation: a cohort study of 355 patients. *Ann Intern Med.* 1993; 118(4): 225-267
- McDonald, G. B., H. M. Shulman, K. M. Sullivan, G. D. Spencer. Intestinal and hepatic complications of human bone marrow transplantation (part 1). *Gastroenterology* 1986; 90: 460-477
- Metzner B, Grüneis R, Gebauer W, Reschke D, Ost E, Müller TH, Reichert D, Rosien B, Del Valle F, Zirpel I, Kohse KP, Schunter F, Illiger HJ. Late infectious complications after high-dose therapy and autologous blood stem cell transplantation. *Med. Klin (Munich).* 2002 Nov 15; 97(11): 650-8. German.
- Michallet M, Perrin MC, Belhabri A, et al. Impact of cyclosporine and methylprednisolone dose used for prophylaxis and therapy of graft-versus-host disease on survival and relapse after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 1999; 23: 145-150
- Michallet M, Le QH, Mohty M, Prebet T, Nicolini F, Boiron JM, Esperou H, Attal M, Milpied N, Lioure B, Bordigoni P, Yakoub-Agha I, Bourhis JH, Rio B, Deconinck E, Renaud M, Chir Z, Blaise D. Predictive factors for outcomes after reduced intensity conditioning hematopoietic stem cell transplantation for hematological malignancies: a 10-year retrospective analysis from the Societe Francaise de Greffe de Moelle et de Therapie Cellulaire. *Exp. Hematol* 2008; 36(5): 535-44.
-

-
- Min C-K, Kim SY, Eom KS, Kim YJ, Kim HY, Lee S, Kim DW, Lee JW, Min WS, Kim SS. Patterns of C-reactive protein release following allogeneic stem cell transplantation are correlated with leukemic relaps. *Bone Marrow Transplantation* 2006; 37: 493-498
- Nenci A, Becker C, Wullaert A et al. Epithelial NEMO links innate immunity to chronic intestinal inflammation. *Nature* 2007; 446: 557-61
- Nash RA, Pepe MS, Storb R, Longton G, Pettinger M, Anasetti C, Appelbaum FR, Bowden RA, Deeg HJ, Doney K. Acute graft-versus-host disease. analysis of risk factors after allogeneic marrow transplantation and prophylaxis with cyclosporine and methotrexate. *Blood* 1992; 80: 1838
- Ogura Y, Bonen DK, Inohara N et al. A frameshift mutation in NOD2 associated with susceptibility to Crohn's disease. *Nature* 2001; 411: 603–606
- Oh H, Loberiza Jr FR, Zhang MJ, Ringden O, Akiyama H, Asai T et al. Comparison of graft-versus-host disease and survival after HLA-identical sibling bone marrow transplantation in ethnic populations. *Blood* 2005; 105: 1408-1416
- Ortega M, Rovira M, Almela M, de la Bellacasa JP, Carreras E, Mens J. Measurement of C-reactive protein in adults with neutropenia after hematopoietic cell transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2004; 33: 741-744
- Pagliaro JA, White S, Strutton G, Guerin D. Lichen planus – like eruption following autologous bone marrow transplantation for chronic myeloic leukaemia. *Australias. J. Dermatol.* 2000, 42: 188-191
- Pasquini MC. Impact of graft-versus-host diseases on survival. *Best Pract Res Clin Haematol.* 2008; 21(2) : 193-204
- Payne R, Rolfs MR. Fetomaternal leucocyte incompatibility. *J Clin Invest.* 1958; 37: 1756-1763
- Pihusch M, Pihusch R, Fraunberger P, Pihusch V, Andreessen R, Kolb H-J, Holler E. Evaluation of C-reactive protein, Interleukin 6 and procalcitonin levels in allogeneic hematopoietic stem cell recipient. *Eur J Haematol* 2006; 76: 93-101.
- Pober JS, Gimbrone MA, Lapierre LA, Mendrick DL, Fiers W, Rothlein R, Springer TA. Overlapping patterns of activation of human endothelial cells by interleukin-1, tumor necrosis factor, and immune interferon. *J Immunol* 1986; 137: 1893-1896
- Porter DL., Antin JH. The graft-versus-leukemia effects of allogeneic cell therapy. *Annu Rev Med* 1999; 50: 369-386
-

-
- Przepiorka D, Smith TL, Folloder J, Khouri I, Ueno NT, Mehra R, Korbling M, Huh YO, Gajeski J, Donato M, Cleary K, Claxton D, Braunschweig I, Van Besien K, Andersson BS, Anderlini P, Champlin R. Risk factors for acute graft-versus-host disease after allogeneic blood stem cell transplantation. *Blood* 1999; 94: 1465
- Remberger M, Aschan J, Lönnquist B, Carlens S, Gustafsson B, Hentschke P et al. An ethic role for chronic, but not acute graft-versus-host disease after HLA-identical sibling stem cell transplantation. *Eur J Haematol* 2001; 66: 50-56
- Remberger M, Ringden O, Blau IW, Ottinger H, Kremens B, Kiel MG, Aschan J, Beelen DW, Basara N, Kumlien G, Fauser AA, Runde V. No difference in graft-versus-host disease, relaps, and survival comparing peripheral stem cells to bone marrow using unrelated donors. *Blood* 2001; 98:1739-1745
- Remberger M, Kumlien G, Aschan J, Barkholt L, Hentschke P, Ljungman P, Mattson J, Svennilson J, Ringden O. Risk factors for moderate-to-severe chronic graft-versus-host disease after allogeneic hematopoietic stem cell transplantation. *Biology of Blood and Marrow Transplantation* 2002; 8: 674-682
- Remberger M, Beelen DW, Fauser A, Basara N, Basu O, Ringden O. Increased risk of extensive chronic graft-versus-host disease after allogeneic peripheral blood stem cell transplantation using unrelated donors. *Blood* 2004; 105: 548-551
- Remberger M, Mattson J, Hassan Z, Karlsson N, LeBlanc K, Omazic B, Okas M, Sairafi D, Ringden O. Risk factors for acute graft-versus-host disease grades II-IV after reduced intensity conditioning allogeneic stem cell transplantation with unrelated donors-a single centre study. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 41: 399-405
- Ringden O, Remberger M, Runde V, et al. Peripheral blood stem cell transplantation from unrelated donors: a comparison with marrow transplantation. *Blood* 1999; 94: 455-464
- Rowlings PA, Przepiorka D, Klein JP, Gale RP, Passweg JR, Henslee-Downey PJ, Cahn JY, Calderwood S, Gratwohl A, Socie G, Abecasis MM, Sobocinski KA, Zhang MJ, Horowitz MM. IBMTR Severity Index for grading acute graft-versus-host disease: retrospective comparison with Glucksberg grade. *Br J Haematol.* 1997; 97(4): 855-64
- Rubinstein P, Brown C, Brown T, Luider J, Ruether JD, Steward D, Chaudhry A, Booth K, Jorgenson K, Coppes MJ, Turner AR, Larratt L, Desai S, Poon MC, Klassen J. Allogenic blood cell tranplants for hematological malignancy: preliminary comparison of outcomes with bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant.* 1996; 17(5): 703-708
-

-
- Sairafi D, Uzunel M, Remberger M, Ringden O, Mattson J. No impact of NOD2/CARD 15 on outcome after sct. *Bone Marrow Transplantation* 2008; 41(11): 961-4
- Saliba RM, de Lima M, Giralt S, Andersson B, Khouri IF, Hosing C, Ghosh S, Neumann J, Hsu Y, De Jesus K, Qazilbash MH, Champlin RE, Couriel DR. Hyperactive GVHD: risk factors, outcomes and clinical implications. *Blood* 2007; 109: 2751-2758
- Santos GW. History of bone marrow transplantation. In: Burt RK, Deeg HJ, Lothian ST and Santos GW (eds) *On call in bone marrow transplantation*, Chapman & Hall, New York. 1996; p 3-7
- Saarinén-Pihkala UM, Gustafsson G, Ringden O, Heilmann C, Glomstein A, Lönnérholm G, Abrahamsson J, Bekassy AN, Schroeder H, Mellander. No disadvantage in outcome of using matched unrelated donors as compared with matched sibling donors for bone marrow transplantation in children with acute lymphoblastic leukemia in second remission. *Journal of Clinical Oncology* 2001; 14: 3406-3414
- Schaefer UW, Beelen DW. *Knochenmarkstransplantation*, 2. überarbeitete Auflage, (Hrsg) Karger Verlag 1991, Basel
- Schaefer UW, Beelen DW. *Knochenmarkstransplantation*, (Hrsg) Karger Verlag 1989, Basel, 45-47
- Schleuning M, Kolb H-J, Waterhause C, Holler E. *Hämatopoetische Stammzelltransplantation 2003* by Tumorzentrum München und W. Zuckschwerdt Verlag München
- Schmitz N, Linch DC, Dreger P, Goldstone AH, Boogaerts MA, Ferrant A, Demunynck HMS, Link H, Zander A, Barge A, Borkett KM. Randomised trial of filgrastim-mobilised blood progenitor cell transplantation versus autologous bone-marrow transplantation in lymphoma patients. *Lancet* 1996; 347: 353-357
- Schots R, Kaufman L, Van Riet I, Lacor P, Trullemans F, De Waele M, Van Camp B. Monitoring of C-reactive protein after allogeneic bone marrow transplantation identifies patients at risk of severe transplant-related complications and mortality. *Bone Marrow Transplantation* 1998; 22: 79-85
- Schots R, Van Riet I, Ben Othman T, Trullemans F, De Waele M, Van Camp B, Kaufman L. An early increase in serum levels of C-reactive protein is an independent risk factor for the occurrence of major complications and 100-day transplant-related mortality after allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplantation* 2002; 30: 441-446
- Schütt C. Fighting infection: the role of lipopolysaccharide binding proteins CD14 and LBP. *Pathobiology* 1999; 67: 5-6
-

-
- Schwaighofer H, Herold M, Schwarz T. Serum levels of interleukin 6, interleukin 8 and C-reactive protein after human allogeneic bone marrow transplantation. *Bone Marrow Transplant* 1993; 12: 331-336
- Siena S, Schiavo R, Pedrazzoli P, Carlo-Stella C. Therapeutic relevance of CD 34 cell dose in blood cell transplantation for cancer therapy. *J Clin Oncol* 2000; 18: 1360-1377
- Snell GD. Methods for the study of histocompatibility genes. *J. Genet.* 1948, 49: 87-108
- Sonwalkar SA, James RM, Ahmad T, et al. Fulminant Crohn`s colitis after allogeneic stem cell transplantation. *Gut.* 2003; 52: 1518-1521
- Sormani MP, Oneto R, Bruno B, Fiorone M, Lamparelli T, Gualandi F, Raiola AM, Dominietto A, Van Lint MT, Frassoni F, Bruzzi P, Bacigalupo A. A revised day +7 predictive Score for transplant-related mortality: serum cholinesterase, total protein, blood urea nitrogen, γ -glutamyl transferase, donor typ and cell dose. *Bone Marrow Transplantation.* 2003; 32: 205-211
- Sorrer ML, Maris MB, Storer B, Sandmaier BM, Diaconescu R, Flowers C, Maloney DG, Storb R. Comparing morbidity and mortality of HLA-matched unrelated donor hematopoietic cell transplantation after nonmyeloablative and myeloablative conditioning influence of pretransplantation comorbidities. *Blood.* 2004; 104: 961-968
- Soubani AO, Miller KB, Hassoun PM. Pulmonary complications of bone marrow transplantation. *Chest* 1996; 109(4): 1066-77
- Storb R, Yu C, Mc Sweeney P. Mixed chimerism after transplantation of allogeneic hematopoietic cells. In: Thomas ED, Blume KG, Forman SJ. *Hematopoietic Cell Transplantation.* 2nd ed. Blackwell Science, Malden, MA, 1998; 287-295
- Teshima T, Ferrara JLM. Understanding the alloresponse: new approaches to graft-versus-host disease prevention. *Semin Hemat* 2002; 39: 15-22
- Thomas ED, Storb R, Clift RA, Fefer A, Johnson L, Neiman PE, Lerner KG, Glucksberg H, Buckner CD. Bone-marrow transplantation (Second of two parts). *N Engl J Med* 1975; 292: 896-902
- Thomas ED, Blume KG, Forman SJ, eds. *Hematopoietic cell transplantation*, 2nd edn. Oxford-Edinburgh: Blackwell, 1998
- Thorsby E. Histocompatibility antigens immunogenetics and role of matching in clinical renal transplantation. *Ann Clin Res* 1981; 13: 190-94
-

-
- Urbano-Ispizua A, Rozman C, Pimentel P, Solano C, de la Rubia, J, Brunet S, Perez-Oteyza J, Ferra C, Zuazu J, Caballero D, Bargay J, Carvalhais A, Diez JL, Espigado I, Alegre A, Rovira M, Campilho F, Odriozola J, Sanz, MA, Sierra J, Garcia-Conde J, Montserrat E. Risk factors for acute graft-versus-host disease in patients undergoing transplanation with CD 34+ selected blood cell from HLA-identical siblings. *Blood* 2002; 100: 724-727
- Uzunel M, Remberger M, Sairafi D, Hassan Z, Mattsson J, Omazic B, Barkholt L, Ringden O. Unrelated versus related allogeneic stem cell transplantation after reduced intensity conditioning. *Transplantation* 2006; 82: 913-919
- Van Rood JJ, Eernisse JG, van Leeuwen A. Leukocyte antibodies in sera from pregnant woman. *Nature* 1958; 181: 1735
- Vargas-Diez E, Fernandez-Herrera J, Marin A, Camara R, Garcia-Diez A. Analysis of risk factors for acute coutaneous graft-versus-host disease after allogeneic stem cell transplantation. *British Journal of Dermatology* 2003; 148: 1129-1134
- Wade JC, Schimpff SC, Newman KA, Wiernik PH. *Staphylococcus epidermidis*: an increasing cause of infection in patients with granulocytopenia. *Ann Intern Med*; 1982; 97: 503-508
- Winer-Muram HAT, Gurney JW, BozemanPM, Krance RA. Pulmonary complications after bone marrow transplantation. *Radiol Clin North Am* 1996; 34(1): 97-117
- Wingard JR, Mellits ED, Sostrin MB, Yen-Hung Chen D, Burns WH, Santos GW, Vriesendorp HM, Beschorner WE, Saral R. Interstitial pneumonitis after allogeneic bone marrow transplantation. *Medicine* 1988; 67: 175-186
- Wojnar J, Giebel S, Krawczyk-Kulis M, Markiewicz M, Kruzel T, Wylezol I, Czerw T, Seweryn M, Holowiecki J. Acute graft-versus-host disease. The incidence and risk factors. *Ann Transplantation* 2006; 11(1): 16-23
- Xun CQ, Thompson JS, Jennings CD, Brown SA, Widmer MB. Effect of total body irradiation, busulfan-cyclophosphamide, or cyclophosphamide conditioning on inflammatory cytokine release and development of acute and chronic graft-versus-host disease in H-2-incompatible transplanted SCID mice. *Blood* 1994; 83: 2360-2367
-

- Yakoub-Agha I, Mesnil F, Kuentz M, Boiron JM, Ifrah N, Milpied N, Chehata S, Esperou H, Vernant JP, Michallet M, Buzyn A, Gratecos N, Cahn JY, Bourhis JH, Chir Z, Raffoux C, Socie G, Golmard JL, Jouet J-P. Allogeneic marrow stem-cell transplantation from human leukocyte antigen-identical siblings versus human leukocyte antigen-allelic-matched unrelated donors in patients with standard-risk hematologic malignancy: A prospective study from the french society of bone marrow transplantation and cell therapy. *J Clin Oncol* 2006; 24: 5695-5702
- Zikos P, Van Lint MT, Frassonni F, et al. Low transplant mortality in allogeneic bone marrow transplantation for acute myeloid leukemia: a randomized study of low-dose cyclosporin versus low-dose cyclosporin and low-dose methotrexate. *Blood* 1998; 91: 3503-3508
-

7 Anhang

7.1 Tabellenverzeichnis

- Tab. 1: Patientencharakteristik
- Tab. 2: „Staging“ der akuten GvHD (Glucksberg 1974)
- Tab. 3: „Grading“ der akuten GVHD (Glucksberg 1974)
- Tab. 4: Überlebensanalyse CRP am Tag 5,10 und 15
- Tab. 5: Überlebensanalyse CRP nach Cortisongabe
- Tab. 6: Überlebensanalyse Fibrinogen nach Cortisongabe
- Tab. 7: Überlebensanalyse nach GvHD-Grad
- Tab. 8: Überlebensanalyse nach Cortisondosis
- Tab. 9: Infektionserreger und Häufigkeit während der neutropenischen Phase
- Tab. 10: Überlebensanalyse Infektionen während der neutropenischen Phase
- Tab. 11: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für TRM aus Parametern, die vor dem Auftreten einer GvHD erhoben wurden
- Tab. 12: GvH-Grad entsprechend HIGH-RISK-Score I
- Tab. 13: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für TRM aus Parametern, die bei Auftreten der GvHD erhoben wurden
- Tab. 14: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für TRM aus Parametern, die am Tag 4 nach Auftreten der GvHD erhoben wurden
- Tab.15: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für TRM aus Parametern, die am Tag 7 nach Auftreten der GvHD erhoben wurden
- Tab. 16: Multivariate Analyse der Risikofaktoren für TRM während GvHD
-

7.2 Abbildungsverzeichnis

- Abb. 1: Entstehung der GvHD nach allogener SZT. Modifiziert nach Hill (1997b)
- Abb. 2: Verteilung Gesamt-GvHD
- Abb. 3: Verteilung hepatische GvHD
- Abb. 4: Verteilung intestinale GvHD
- Abb. 5: Verteilung kutane GvHD
- Abb. 6a: CRP am Tag 5, Therapieassoziierte Mortalität (Schwellenwert 1)
- Abb. 6b: CRP am Tag 5, Therapieassoziierte Mortalität (Schwellenwert 2)
- Abb. 7: Fibrinogen am Tag 10, Therapieassoziierte Mortalität
- Abb. 8a: CRP am Tag 7 nach Cortisongabe, Therapieassoziierte Mortalität
- Abb. 8b: CRP am Tag 7 nach Cortisongabe, Therapieassoziierte Mortalität
- Abb. 9a: Fibrinogen am Tag 7 nach Cortisongabe, Therapieassoziierte Mortalität
- Abb. 9b: Fibrinogen am Tag 7 nach Cortisongabe, Therapieassoziierte Mortalität
- Abb. 10a: Gesamt-GvHD-Grad II, Therapieassoziierte Mortalität
- Abb. 10b: Gesamt-GvHD-Grad III, Therapieassoziierte Mortalität
- Abb. 10c: Intestinale GvHD Grad I, Therapieassoziierte Mortalität
- Abb. 11: Fiebertage, Therapieassoziierte Mortalität
- Abb. 12: NOD2-Status, Therapieassoziierte Mortalität
- Abb. 13: Infektionen während der neutropenischen Phase,
Therapieassoziierte Mortalität
- Abb. 14: TRM entsprechend HIGH-RISK-Score I vor GvHD (nach Punkten 0-3)
- Abb. 15: TRM entsprechend HIGH-RISK-Score während GvHD (nach Punkten 0-3)

7.3 Abkürzungsverzeichnis

ALG	Antilymphozytenglobulin
ALL	Akute lymphatische Leukämie
AML	Akute myeloische Leukämie
APC	Antigen-präsentierende Zelle
ATG	Antithymozyten-Globulin
BOOP	Bronchiolitis obliterans mit organisierender Pneumonie
CARD15	Caspase Recruitment Domain 15
CLL	Chronisch lymphatische Leukämie
CML	Chronisch myeloische Leukämie
CMV	Zytomegalie-Virus
CRP	C-reactives Protein
CTL	Cytotoxische T-Lymphozyten
CyA	Cyclosporin A
DAH	Diffuse alveoläre Hämorrhagie
DNA	Desoxyribonucleic acid
G-CSF	Granulozyte-Colony-Stimulating Factor
GSC	Glucksberg-Seattle criteria
GvH	Graft-versus-Host
GvHD	Graft-versus-Host-Disease
GvL	Graft-versus-Leukämie
(H)SZT	(Hämatopoetische) Stammzelltransplantation
HLA	Human leukocyte antigen
HvG-	Host-versus-Graft-
IBMTR	International blood and marrow transplant research
IL	Interleukin
IP	idiopathisch interstitielle Pneumonitis
KG	Körpergewicht
KMT	Knochenmarkstransplantation
LPS	Lipopolysaccharide

MHC	Major histocompatibility complex
miHA	Minor histocompatibility antigen
MMF	Mycophenolat-Mophetil
MNC	Mononukleäre Zellen
MTX	Methotrexat
NHL	Non-Hodgkin-Lymphom
NK	Natürliche Killerzellen
NOD2	Nucleotide-binding oligomerization domain 2
OMF	Osteomyelofibrose
PBSZT	Periphere Blutstammzelltransplantation
RSV	Respiratory Syncytial Virus
SNP	Single-nucleotid-polymorphismus
TBI	Total body irradiation
TNF	Tumor necrosis factor
TRM	Tumor related mortality
URD	unrelated donor
VOD	Veno-occlusive Lebererkrankung

7.4 Danksagung

An dieser Stelle möchte ich mich bei allen bedanken, die zum Gelingen dieser Doktorarbeit beigetragen haben:

Herrn Prof. Dr. med. Reinhard Andreesen danke ich für die Möglichkeit zur Erstellung dieser Arbeit in der Abteilung für Hämatologie und internistische Onkologie des Klinikums der Universität Regensburg.

Mein ganz besonderer Dank und Respekt gilt meinem Doktorvater Herrn Prof. Dr. med. Ernst Holler, der mir das Thema zu dieser Dissertation überließ. Seine immerwährende Diskussionsbereitschaft, seine Geduld und motivierende Betreuung gerade auch bei Rückschlägen waren mir eine große Hilfe bei der Durchführung dieser Arbeit.

Mein persönlicher Dank gilt aber auch Franzi, meinem Cousin Edi, meiner Familie und meinen Freunden. Ohne ihre Unterstützung wäre diese Dissertation nicht möglich gewesen. Ihre fortwährende, hartnäckige Motivation während der letzten Jahre hat wesentlich zur Fertigstellung dieser Arbeit beigetragen.

7.5 Erklärung

Ich erkläre hiermit, dass ich die vorliegende Arbeit ohne unzulässige Hilfe Dritter und ohne Benutzung anderer als der angegebenen Hilfsmittel angefertigt habe. Die aus anderen Quellen direkt oder indirekt übernommenen Daten und Konzepte sind unter Angabe der Quelle gekennzeichnet. Insbesondere habe ich nicht die entgeltliche Hilfe von Vermittlungs- bzw. Beraterdiensten (Promotionsberater oder andere Personen) in Anspruch genommen. Niemand hat von mir unmittelbar oder mittelbar geldwerte Leistungen für Arbeit erhalten, die im Zusammenhang mit dem Inhalt der vorgelegten Dissertation stehen. Die Arbeit wurde bisher weder im In- noch im Ausland in gleicher oder ähnlicher Form einer anderen Prüfungsbehörde vorgelegt.

Regensburg, März 2009

Christoph Kerscher

7.6 Curriculum Vitae

Name	Christoph Kerscher
Geboren am	13.05.1979, in Regensburg
Eltern	Alois Kerscher, geb. 07.01.1942 gest. 09.04.2000 ehem. Rektor der Grund- u. Hauptschule Rain Elfriede Kerscher, geb. 25.02.1943 Bankkauffrau a.D.
Grundschule	1985 - 1989 Grundschule, Rain
Gymnasium	1989 - 1998 Anton-Bruckner-Gymnasium, Straubing
Zivildienst	Juli 1998 - August 1999 Klinik St. Elisabeth, Straubing
Praktikum	Okt. 1999 - April 2000 Klinik St. Hedwig, Regensburg
Studium	2000 - 2002 Studium der Humanmedizin an der Ludwig-Maximilians-Universität, München 2002 Ärztliche Vorprüfung 2002 - 2006 Universität Regensburg 2003 Erster Abschnitt der ärztlichen Prüfung 2005 Zweiter Abschnitt der ärztlichen Prüfung 2006 Dritter Abschnitt der ärztlichen Prüfung
Praktisches Jahr	April 2005 - März 2006 Anästhesie, Innere Medizin, Chirurgie am Klinikum der Universität Regensburg
Doktorarbeit	Seit September 2003 bei Prof. Dr. med. E. Holler Abteilung für Hämatologie und internistische Onkologie am Klinikum der Universität Regensburg

Assistenzarzt

seit 01.07.2006

Klinik für Anästhesiologie,

Klinikum der Universität Regensburg

Christoph Kerscher
